

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

695

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Odette POULAIN

Née le 11 août 1905, à Courbevoie (Seine)
Interne des Hôpitaux

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

DE

L'INSULINE

EN GYNÉCOLOGIE

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934



Digitized by the Internet Archive
in 2026



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Odette POULAIN

Née le 11 août 1905, à Courbevoie (Seine)
Interne des Hôpitaux

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

DE

L'INSULINE

EN GYNÉCOLOGIE

Président : M. GOUGEROT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

DOYEN... G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LA VASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BERNARD (Et.). Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale .
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.

MM,

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
AUBERTIN	Clinique médicale.
BRULÉ	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
HARVIER.....	Clinique médicale.
LIAN.....	Clinique médicale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.

MM.

LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A. MA MÈRE

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR F. WIDAL (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE

Externat :

M. LE PROFESSEUR MATHIEU

M. LE DOCTEUR MATHIEU-PIERRE WEILL

M. LE PROFESSEUR GUILLAIN

M. LE DOCTEUR GUILLEMOT

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HUTINEL (*in memoriam*)

Internat :

M. LE PROFESSEUR MATHIEU

M. LE PROFESSEUR LEMAITRE

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

M. LE DOCTEUR L. TIXIER

M. LE PROFESSEUR J.-L. FAURE

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de Clinique dermatologique et syphiligraphique
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Hommage de ma reconnaissance pour son
précieux enseignement, au cours de l'année
d'internat passée dans son service.*

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR JEAN-LOUIS FAURE

Professeur de Clinique gynécologique
Chirurgien de l'Hôpital Broca

*Dont j'ai eu le grand honneur d'être l'in-
terne. Témoignage de ma respectueuse admi-
ration.*

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. VIGNES

Accoucheur de la Maternité des Enfants-Assistés

*Témoignage de gratitude pour l'amitié
qu'il m'a toujours témoignée, et le pré-
cieux enseignement dont il m'a permis de
profiter.*

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR MATHIEU-PIERRE WEILL

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Avec mes remerciements pour les con-
seils qu'il m'a donnés.*

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. ABRAMI

Médecin de l'Hôpital Broussais

Avec l'expression de ma profonde gratitude pour l'hospitalité qu'il m'a donnée dans son service.

A M. LE DOCTEUR ROBERT MONOD

Chirurgien de l'Hôpital Broussais

Qui m'a ouvert son service, et permis de travailler près de lui. Témoignage de ma reconnaissance.

ET

A ROBERT LANDRIEU

Interne des Hôpitaux

EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DE L'INSULINE EN GYNÉCOLOGIE

Introduction.

Nous nous proposons dans ce travail d'exposer les résultats cliniques que nous avons observés après l'injection d'insuline dans divers cas de pratique gynécologique.

Certains travaux, au premier rang desquels ceux de Vogt et de COTTE, avaient attiré notre attention sur l'importance que pouvait prendre l'introduction de l'insuline dans la thérapeutique gynécologique.

Nous avons commencé nos recherches en employant l'insuline dans le cadre des indications proposées par ces auteurs, c'est-à-dire surtout les métrorragies d'origine ovarienne, mais, devant les résultats que nous obtenions nous n'avons pas tardé à élargir ce cadre et à employer l'insuline dans tous les cas où la fonction ovarienne est troublée.

Au fur et à mesure que se poursuivaient ces investigations cliniques, se dégageait pour nous le double intérêt qu'elles pouvaient présenter : intérêt thérapeutique d'abord, intérêt physiologique ensuite.

Intérêt thérapeutique.

L'insuline apparaît, non seulement comme un médicament quasi-spécifique des métrorragies ovariennes, ainsi que l'a souvent montré COTTE, mais aussi comme une ressource mi-

portante dans le traitement de certaines dysménorrhées, ainsi que nous le montrerons.

Intérêt physiologique.

Non seulement l'insuline agit constamment sur l'ovaire, mais il existe une série de faits cliniques et physiologiques qui montrent l'existence d'un rapport étroit entre les activités pancréatiques et ovariennes.

L'étude des relations entre le diabète et le fonctionnement ovarien, l'étude de la glycémie durant le cycle menstruel, etc. contribuent à un faisceau de connaissances où viennent s'inscrire, comme un des éléments les plus importants, les résultats que nous avons obtenus.

Nous n'apportons aucune conclusion sur ce sujet, mais seulement des observations que nous espérons devoir servir à attirer l'attention sur un problème important d'endocrinologie, et qui pourront être versées au dossier qu'il convient de lui ouvrir.

DIVISIONS DU SUJET.

La première partie de cette étude sera consacrée à l'étude historique et critique des différents travaux français et étrangers consacrés à notre sujet.

La deuxième partie sera réservée aux observations personnelles que nous avons été à même d'enregistrer.

La troisième partie comprendra la discussion de ces observations. Nous essaierons ensuite d'en dégager les conclusions auxquelles nous avons cru pouvoir arriver.

PREMIÈRE PARTIE

Étude historique et critique.

Nous nous proposons de diviser cette étude en deux parties :

- 1^o Celle des travaux d'expérimentation clinique et pratique ;
 - 2^o Celle des travaux d'expérimentation scientifique.
-

Étude historique et critique, des travaux d'ordre clinique.

Jusqu'en 1927 nous n'avons trouvé aucune mention de l'action possible de l'insuline sur les ovaires. Il existe quelques observations éparses sur les rapports entre le pancréas et l'ovaire, observations, sans systématisation ni déduction.

KUSTNER (*Klinische Wochen.*, 1922, n^o 35) remarque qu'il existe souvent une légère glycosurie avant la menstruation.

STÖLPER (*Gynak. Rdsch.*, 1912.1913) à propos des glycosuries spontanées de la grossesse pensait qu'elles étaient en rapport avec le changement d'activité ovarienne. Il avait observé aussi des variations de la tolérance au sucre en rapport avec la date cycle ovarien.

KEHRER (*Biol. und Path. des Weibes*) établissait une analogie entre la grossesse et le diabète. Dans les deux états il y

a abaissement de la tolérance au sucre, lipémie, cholestérinémie, abaissement de l'alcalinité sanguine et tendance à l'acétonurie.

FREY, HEILIG (*Klin. Wochen.*, 1924, n° 14, KAHLER (*Wien. Klin. Wochen.*, 1914) avaient noté que chez les diabétiques la glycosurie ainsi que tous les symptômes s'aggravaient pendant les règles.

TRAVAUX DE VOGT.

Le premier travail en date sur notre sujet est celui de VOGT. C'est en employant l'insuline pour des cures d'engraissement que VOGT s'aperçut fortuitement que cette substance exerçait une action sur l'activité ovarienne de ses malades. Ayant étendu le champ de ses expériences à une cinquantaine de malades non diabétiques, il était arrivé aux conclusions suivantes qui se trouvent dans son article intitulé : *Über Beziehungen zwischen Insulin und Ovarium und ihre therapeutische Werweitung bei der Behandlung von Uterusblutungen* (*Zentr. Blatt für Gyn.*, n° 13).

1° *L'insuline diminue les règles dans leur abondance et dans leur durée.*

2° *Elle exerce une action semblable sur toutes les métrorragies ou ménorragies d'origine ovarienne.*

Dans ce premier article, VOGT ne limite que d'une façon assez imprécise les indications de l'insuline.

Ce sont surtout les métrorragies d'origine ovarienne, définies par lui comme celles où le toucher gynécologique est négatif qui en sont justiciables. Mais il préconise aussi l'insuline, dans les métrorragies de la ménopause et dans les règles rapprochées et abondantes telles qu'on les voit dans les inflammations chroniques et aiguës de l'utérus et du paramètre. Dans ces derniers cas, il s'agirait de véritables insuffisances « ovariennes », par déficience générale, troubles vasculaires ou inflammatoires.

La technique qu'il propose est la suivante. Elle consiste :

- 1° à n'employer que des doses fortes : 40 à 50 unités françaises par jour en deux fois avant les repas ;
- 2° à faire les injections pendant les règles, en commençant le 2^e ou le 3^e jour et en continuant jusqu'à ce que les pertes cessent. Dans les métrorragies les injections quotidiennes sont pratiquées jusqu'à cessation des hémorragies.

Quant à la pathogénie, VOGT n'apporte qu'une série de suggestions : il croit pouvoir écarter l'hypothèse d'une action chimique. Il s'attarde à celle d'une action d'origine végétative. L'action de l'insuline serait comparable aux glycolyses par irritation neuro-végétative. VOGT admet l'existence d'une hyperglycémie menstruelle qu'il croit comparable aux hyperglycémies par contractions utérines observées pendant l'accouchement (FREY, « Hyperglycémie pendant l'accouchement. *Arch. f. Gyn.*, 1926, p. 87).

D'autre part, l'irritabilité du vague est augmentée pendant la menstruation ; dès lors, l'insuline substance sympathicotrope pour l'auteur, agirait par l'intermédiaire du système neuro-végétatif, d'ailleurs particulièrement sensibilisé par les sécrétions ovariennes (à comparer à l'action plus rapide et plus intense de la pilocarpine pendant les règles).

Après cette hypothèse VOGT en envisage d'autres ; l'insuline pourrait agir par l'intermédiaire du corps thyroïde, ou encore, par celle de la calcémie augmentée dans l'insuffisance ovarienne ou encore par celle de l'équilibre ionique du sang.

En résumé, l'article princeps de Vogt apportait des certitudes cliniques qui ouvraient des voies à une thérapeutique nouvelle et féconde, mais n'apportaient aucune conclusion théorique.

VOGT publie ensuite un second travail sur la « relation entre l'action de l'insuline et l'activité cyclique de l'ovaire » (*Deutsche Med. Wochenschrift*, 27 avril 1928). Ayant injecté de l'insuline chaque jour du mois pour observer son action sur la glycémie, VOGT s'aperçut que cette action était particulièrement nette *juste avant la menstruation*, décroissait après la

menstruation et atteignait son minimum vers le 15^e jour de l'inter-menstruum.

En résumé, la courbe d'action de l'insuline correspond exactement à celle du sang en folliculine. D'autre part, pendant la grossesse, il n'existe pas de variation semblable de l'activité de l'insuline, et enfin, on augmente l'action de l'insuline si on y adjoint du sérum contenant de la folliculine.

TRAVAUX DE COTTE (en France).

En France, des observations semblables à celles de VOGT étaient faites par G. COTTE.

Celui-ci (*Presse médicale*, 11 février 1928) relate l'observation de 4 ménorragies traitées par l'insuline suivant la méthode de VOGT. Trois de ses malades furent guéries et l'une d'elles devint enceinte. Les résultats se sont maintenus pendant 3 mois d'observation et seul le 3^e cas récidiva (c'était une ovarite scléro-kystique ainsi d'ailleurs que le cas non guéri). COTTE cherchant les explications de ces guérisons rejette la possibilité d'une action hémostatique par l'albumine puisqu'on obtient le même résultat quand l'insuline est dépouillée d'albumine. Il se demande si l'insuline n'agit par sur l'hypervagotonie avec hyperglycémie des règles. Il remarque enfin, le parallélisme entre l'action de l'insuline et la folliculinémie et conclut en disant que l'insuline agit en régularisant le cycle ovarien, à la façon d'une greffe ovarienne, par exemple.

Depuis lors, COTTE, dans différentes publications et dans son ouvrage : *Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme*, n'a cessé de préconiser l'insuline dans les ménorragies et dans les métrorragies d'origine ovarienne. D'après lui, il ne serait plus jamais nécessaire de faire des castrations radio-thérapeutiques ou chirurgicales pour métrorragies ovariennes depuis qu'on est en possession d'un médicament tel que l'insuline. De plus, il considère l'insuline comme un véritable moyen de diagnostic car lorsque son action échoue, on est en droit d'affirmer que l'ovaire n'est pas seul en cause.

AUTRES TRAVAUX FRANÇAIS ET ÉTRANGERS.

D'autres auteurs ont signalé les mêmes effets de l'insuline :

1^o BLUTEMANN (*Zentblatt f. Gyn.*, 1928, n^o 52) a employé l'insuline dans 50 cas. Il a eu des succès constants dans les métrorragies des jeunes filles ; inconstants dans les métrorragies de la ménopause ; nuls dans les métrorragies liées à des états inflammatoires.

2^o CONDAMIN et BRUNAT (*Lyon méd.*, 15 janv. 1930). Ces auteurs distinguent soigneusement les polyménorrhées des hyperaménorrhées.

Dans les premières les irrégularités de dates témoignent d'irrégularités du cycle ovarien qui ne peuvent être dues qu'à l'ovaire : ce n'est que dans ces cas que l'insuline sera employée.

CONDAMIN et BRUNAT ont employé l'insuline dans 11 cas comprenant des métrorragies juvéniles et aussi quelques hémorragies pré-climatériques. Leur traitement consistait en 3 à 6 injections quotidiennes de 30 unités chaque, faites au moment des pertes ou *avant les règles*.

Ils ont eu des succès dans *tous les cas*, même en cas de lésions associées (rétroversion ou salpingite par exemple) et leurs résultats se sont maintenus. Insistons sur la technique employée par ces auteurs qui ont injecté l'insuline dans la semaine précédant les règles, technique bien différente de celle de VOGT.

3^o HOFFMANN BANG (*Zentr. Blatt. f. Gyn.*, 17 mai 1930 : *Valeur de l'insuline dans les désordres menstruels, aménorrhée, ménorragies et métrorragies*).

Cet auteur qui avait fait, lui aussi, ses premières expériences au cours d'anorexies mentales, divise ses malades en trois groupes :

- 1^o femmes normales ;
- 2^o aménorrhées ;
- 3^o métrorragies et ménorragies.

Il emploie généralement de *grosses doses d'insuline* ; de 12 à 30 unités allemandes par jour en 3 fois, et il fait ses injections pendant les règles, selon la méthode de Vogt.

1^o Chez les femmes normales il a obtenu des résultats absolument disparates et sans aucune constance.

2^o Dans les aménorrhées (9 cas). Ces malades traitées de 25 à 60 jours sans arrêt auraient été guéries dans une proportion de 6 cas sur 9, c'est-à-dire que dans 6 cas les règles sont revenues à la fin du traitement et ont persisté régulièrement. Dans les 3 autres cas l'échec a été complet.

3^o Dans les métrorragies et ménorragies (20 à 30 malades) qui recevaient de 10 à 30 unités par jour, les résultats ont été très satisfaisants « quand il n'y avait pas de lésion anatomique décelable au toucher ».

L'auteur cherchant à expliquer cette action de l'insuline, action obtenue à la fois dans les aménorrhées et dans les polyménorrhées, ne pense pas qu'il faille incriminer seulement une action sur l'état général, car certaines aménorrhées ont persisté malgré une très bonne influence de l'insuline sur le poids et sur l'appétit. Il s'attarde plus longuement sur la possibilité d'une action par influence sur la thyroïde ou sur l'hypophyse, mais conclut, dans le sens de Vogt, à une action spécifique sur l'ovaire et qui serait en étroite dépendance avec la concentration sanguine des hormones sexuelles qu'elle régulariserait dans un sens ou dans l'autre.

Chez les ménorrhagiques, l'insuline stimulerait le corps jaune et chez les aménorrhéiques elle stimulerait l'activité folliculaire. C'est pourquoi chez les femmes normales, suivant la dose, la concentration de l'hormone sexuelle, et la phase de menstruation, les résultats sont différents.

4^o H. VIGNES (in *Physiologie gynécologique et médecine*

des femmes) signale aussi l'action de l'insuline dans les mé-norragies.

Nous signalerons que LEVAI (*Mediz. Klin.*, 28-7-30) au cours d'injections d'insuline pratiquées comme cure d'engraissement, a observé :

1 cas d'impuissance
et 2 cas d'aménorrhée.

1° Un cas d'impuissance inexplicée chez un homme de 37 ans (il avait reçu 10 à 15 unités d'insuline Léo par jour pendant 3 semaines), l'impuissance se prolongea après cessation des injections ; guérison complète 10 mois après.

2° Chez deux femmes de 30 ans, traitées dans les mêmes conditions, la suppression de 2 périodes menstruelles chez l'une et d'une période chez l'autre, avec reprise normale des menstruations ensuite.

Enfin, nous ne ferons que signaler d'autres travaux cliniques aboutissant tous aux mêmes résultats. Ce sont ceux de SOLER Julia : Insuline dans les métrorragies ovariennes (*Arch. Med. Vienne*, 1929) ; SILBERMAN et ILLITZA : Insuline dans métrorragies (*Romania medica*, 15 juillet 1929) ; FABIANO et AVAZADO : *Revista Gyn. e Ostetrica*, janvier 1933 et juillet 1932.

Nous ne comprenons pas dans notre travail les divers travaux (KRIS, CAFFIER etc.) sur le traitement de l'endométrite gravidique par l'association dextrose et insuline. Il ne s'agit pas, en effet, d'une thérapeutique par l'insuline mais d'une thérapeutique par les hydrates de carbone où l'insuline ne joue qu'un rôle favorisant dans leur assimilation.

Etude historique et critique des travaux d'ordre expérimental.

En même temps que ces publications, une série de recherches expérimentales sur l'action de l'insuline se poursuivaient. VOGT (*Med. Klin.*, 14 avril 1927, p. 557) ayant cru découvrir que l'insuline exerçait une action stérilisante sur les animaux femelles, la plupart des recherches expérimentales que nous allons analyser, sont centrées sur ce sujet, mais elles ont pour objet plus général de préciser les variations fonctionnelles de l'ovaire et ses modifications histologiques à la suite des injections d'insuline.

Dans une première série d'expériences (*Med. Klin.*, 14 avril 1927) VOGT avait injecté à des lapines 50 à 100 unités d'insuline par jour. Dans ces conditions les animaux seraient devenus stériles. Il suppose que l'ovule ou la muqueuse utérine ont besoin de glycogène pour la fécondation et que l'insulinisation intensive empêche la réalisation de cette condition. VOGT n'indique pas que les troubles liés à l'hypoglycémie aient été évités au cours de ces expériences.

Dans une deuxième série d'expériences (*Med. Klin.*, 26 juillet 1929) VOGT soumet les animaux, non plus à des injections d'insuline, mais à l'insuline par voie buccale. En effet, à la suite de FORNET, VOGT admet l'action de l'insuline *per os*. Ces expériences n'ont porté que sur 4 souris. Ces souris ayant eu auparavant des petits dans des conditions normales. Il leur fut donné une nourriture composée exclusivement de lait, auquel il ajoutait 1/2 cmc. par jour d'insuline sèche (SHERING-KAHLBAUM). Le traitement dura de 72 à 99 jours. Les animaux comparés à des animaux-témoins n'offraient

aucune différence avec ceux-ci au point de vue de l'état général et de leur poids : leur peau et leurs poils étaient en bon état. A la fin de la cure 3 de ces souris furent mises avec des mâles.

Le résultat de l'expérience fut le suivant : stérilité passagère de ces 3 souris qui dura 200 jours environ. Passé ce délai les animaux eurent une conception et une gestation normales. Enfin un 4^e animal fut tué ; on constata aux coupes histologiques, des ovaires contenant un très petit nombre de follicules.

VOGT conclut que l'on peut réaliser par l'ingestion d'insuline la stérilisation temporaire d'animaux femelles.

En outre, dans cet article, il ne se contente pas d'apporter le résultat de ses expériences, mais aussi de leur donner une conclusion : Il cherche à rapprocher ses propres expériences de celles d'HABERLANDT et de WISLANSKY ; ces dernières portaient sur l'effet stérilisant des extraits d'ovaire et des extraits de placenta. Admettant que c'est à l'hormone sexuelle féminine qu'ils contiennent que ces extraits doivent leur action stérilisante, VOGT conclut à une identité d'action entre les hormones pancréatiques et ovariennes.

« L'hormone ovarienne et l'hormone pancréatique, » dit-il, « sont des substances très proches et qui surtout possèdent « en commun une action stérilisante ».

COTTE et PALLOT (*C. R. Soc. Biol*, 8 juin 1928) ont fait des expériences sur deux rats jeunes qu'ils ont contrôlées en examinant les modifications de sécrétions vaginales.

Voici le résultat de leurs expériences :

Rate n° 1. — Elle reçoit 16 unités pendant 12 jours :

Résultat œstrus faible, phase de repos de 10 jours.

Rate n° 2. — 37 unités en 31 jours :

Résultat œstrus très faible, 10 jours de repos, ébauche d'œstrus, puis repos. Les auteurs concluent que l'insuline a donné un retard manifeste de l'œstrus avec périodes de

repos génital prolongées. On note, en outre, que les animaux ont maigri.

Histologiquement, la muqueuse a été trouvée à l'état de repos complet sans follicules à maturité mais avec des atrésies folliculaires nombreuses et mitoses fréquentes et surtout des phénomènes de dégénérescence qui semblaient frapper l'ovule jusque dans les follicules primordiaux. Les auteurs se demandent si dans cette dernière constatation réside le fait essentiel ou s'il faut le chercher dans l'action de l'insuline sur les nerfs ou sur le métabolisme des hydrates de carbone.

LAFFONT et SCHEBAT (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, p. 285). (« Stérilisation d'animaux femelles par l'insuline »). Ces auteurs ont obtenu des stérilisations temporaires de souris blanches soumises à des injections quotidiennes d'insuline. Ils en concluent que l'insuline a des points d'attaque différents chez les diabétiques et chez les non diabétiques; chez ces derniers elle n'agirait pas sur le métabolisme des hydrates de carbone mais uniquement sur l'appareil endocrinien.

CASTILLO ET CALATRONI (*C. R. Soc. Biol.*, 1928, p. 454).

1^o Action de l'insuline sur le cycle œstral de la rate blanche. Contrairement aux expériences de COTTE et PAYOT chez 8 rates qui recevaient des injections quotidiennes d'une demie, de trois et de dix unités (donc dose forte), ces auteurs n'ont observé aucune action antagoniste ou modératrice sur le cycle œstral.

2^o Action de la puberté précoce provoquée par implantation hypophysaire. L'injection quotidienne d'insuline n'entrave pas l'apparition précoce provoquée par l'implantation intra-musculaire d'hypophyse.

MILGIAVACCA (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, p. 1266) : « Effets de l'insuline sur l'ovulation ». Cet auteur a injecté de l'insuline à des rats blancs pendant 20 à 30 jours; au microscope il a observé des corps jaunes abondants et peu de follicules.

LONGO (*Archivio di Ostretica*, 1932, p. 97) a confirmé les résultats de VOGT et a observé chez les lapines une stérilité absolue pendant le traitement insulinique ainsi qu'une hypertrophie du thymus.

Mais nous insisterons surtout sur les *travaux d'ABEL* « Influence de l'insuline sur l'activité ovarienne » (*Archiv. f. Gyn.* 1931).

Cet auteur a fait une série d'expériences portant sur une très grande quantité d'animaux : souris blanches, cobayes, lapines et pratiquées avec une grande rigueur. En même temps que l'insuline étaient injectés à des animaux témoins : des peptones, des albumines, du sérum, ou il leur était simplement fait des piqûres blanches pour éliminer les résultats dus à une simple irritation par piqûre. Les animaux étaient de même âge, de même poids, recevaient une même nourriture mixte ; les expériences ont été faites à des saisons différentes. Ces expériences peuvent donc être considérées comme les plus importantes qui aient été pratiquées jusqu'à ce jour. Voici le résumé des conclusions auxquelles est arrivé ABEL :

1^o *Action de l'insuline sur les ovaires d'animaux adultes* (souris femelles dont on avait suivi auparavant le cycle œstral régulier). — Les injections d'insuline étaient pratiquées 2 ou 3 fois par jour pour totaliser 1/5 d'unités puis, en cas de bonne tolérance 1, 1 1/2 et 2 unités quotidiennes. Les traitements étaient échelonnés comme longueur jusqu'à 2 semaines ; le cycle vaginal contrôlé chaque jour. Les animaux ont été tués à des phases différentes.

Dans tous les cas on a constaté un changement du cycle vaginal. Dans les premières semaines après le commencement des injections on a constaté un *allongement de la phase œstrale* (8, 10, 12 jours au lieu de 2 jours). Les phases de repos étaient rapprochées puis la durée de la phase œstrale après s'être allongée, diminuait pour aboutir, chez certains animaux, à une phase de repos complet.

Chez d'autres animaux, le cycle était absolument irrégulier, par exemple absence d'œstrus entre deux phases de di-œstrus et de méta-œstrus. KRAUL (*Archiv. f. Gyn.*, 1928) aurait observé des cas semblables par injection de pylocarpine.

Chez les animaux de contrôle il n'y avait aucun changement du cycle.

Histologiquement : dans les 4 premières semaines des expériences (œstrus allongés), image très irrégulière ; un grand nombre de follicules croissants, petits et moyens, c'est-à-dire une croissance hâtée et hâtive de follicules. Le nombre des corps jaunes était plutôt petit.

Après la 5^e semaine (en cas de raccourcissement de la phase œstrale) on voyait de gros corps jaunes et peu de follicules. Chez les souris qui avaient été longuement traitées et qui avait un raccourcissement de la phase œstrale, il existait une véritable lutéinisation de l'ovaire, chez d'autres souris, après 6 ou 7 semaines, on ne voyait pas de diminution de croissance folliculaire, ni diminution de l'œstrus. (Des facteurs individuels jouent donc un rôle important.)

Des expériences ont été faites, en outre, sur des cobayes qui recevaient deux fois par jour de 1 à 6 unités d'insuline pendant 4 à 6 semaines ; dans leurs ovaires on trouvait un nombre plus grand de follicules petits et moyens.

En résumé ces expériences semblent montrer qu'il y a deux phases dans l'influence de l'insuline.

1^e phase : œstrus prolongé, di-œstrus raccourci. Puisque, pour la plupart des auteurs l'œstrus dépend de la folliculine, on peut conclure que ce prolongement est dû à l'hyperproduction folliculaire constatée. Or, chez les souris normales non castrées, la folliculine injectée ne prolonge pas l'œstrus d'une façon marquée, car l'hormone du corps jaune a une action inhibante sur l'œstrus. On pourrait donc croire que ce prolongement œstral s'accompagne d'un changement de la fonction du corps jaune et, en effet, les recherches histologiques renforcent ce résultat en montrant un petit nombre de corps jaunes.

2^e phase : diminution ou arrêt de l'œstrus et lutéinisation. Ce ne sont que ces derniers résultats qui correspondraient aux résultats cliniques de guérison de métrorragies, alors que les résultats de la 1^{re} phase correspondraient aux guérisons des aménorrhées.

En outre, dans ces traitements il existait, à la fin des expériences, une diminution de la tolérance à l'insuline, se traduisant par des convulsions au moment des injections pour des doses bien tolérées au début et par des convulsions après et en dehors des injections. Chez la plupart des animaux il ne fut pas constaté d'augmentation de poids, mais souvent un amaigrissement.

2^o *Action de l'insuline chez la souris blanche castrée.* — Les expériences ont été faites dans les mêmes conditions que pour le 1^{er} groupe de 2/5 à 1 unité deux fois par jour pendant 3 semaines. Dans ce cas, on n'a pas constaté de changement dans les sécrétions vaginales. D'autre part, lorsqu'on a donné de la folliculine et de l'insuline à la fois à ces souris castrées on a pu constater que l'insuline ne contrariait ni n'exagérât l'action de la folliculine.

3^o *Action de l'insuline sur les souris impubères* (souris de 6 à 8 gr.), qui ont reçu de 1/20 à 1/5 d'unité par jour pendant 4 semaines. Ces injections n'ont amené aucune différence sur l'apparition de la puberté avec les animaux de contrôle.

4^o *Action de l'insuline sur des souris gravides* qui recevaient deux fois par jour 1 unité d'insuline ; on ne constata aucun changement sur le cours de la grossesse.

5^o *Action stérilisante de l'insuline.* — Une série d'expériences furent pratiquées pour contrôler l'existence d'un effet stérilisant de l'insuline. Ces expériences furent faites sur des lapines, des cobayes, des souris, aux doses quotidiennes de 1/3 jusqu'à 3 unités. Chez les 3 lapines en expérience, gravidité chez les 3 au cours du traitement. Chez les 3 cobayes

(qui avaient reçu jusqu'à 6 unités d'insuline par jour) gravidité chez les 3. Enfin, chez 20 souris on observa 16 gravidités, ce qui est le pourcentage normal. *En conclusion*, ABEL croit pouvoir nier le bien fondé des assertions de VOGT sur l'effet stérilisant de l'insuline.

* * *

A ces travaux expérimentaux il faut joindre une série de publications qui sont de nature à apporter quelques éclaircissements sur notre sujet.

1° FORMIGUERA (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, p. 826), avait vu chez des diabétiques, la menstruation réapparaître après traitement par l'insuline.

2° CARNOT et CAROLI (*Bulletin de la Soc. méd. des Hôp.*, 11 mai 1928), ont observé un cas de diabète qui apparut chez une femme aménorrhéique ; ce diabète qui diminuait en cas de règles, était insulmo-résistant. Il fut presque complètement guéri par une cure de folliculine.

3° RATHERY (*S. M. H.* 11 mai 1928) : (Folliculine, insuline, diabète). — I. Dans cette communication l'auteur rappelle : 1° la stérilité obtenue par les transplantations d'ovaires gravides où par l'extrait-placentaire, toutes substances riches en folliculine, et les résultats identiques obtenus par l'injection d'insuline. 2° La différence de réaction de la femelle normale à l'insuline suivant la période menstruelle. 3° Chez les femmes enceintes, c'est-à-dire hyper-folliculinémiques, la grosse sensibilité à l'insuline.

II. L'étude de l'action de la folliculine chez les diabétiques a fait remarquer :

1. que, durant le cycle menstruel de la femme diabétique, il semble qu'il existe une période où les malades sont par-

ticulièrement sensibles à l'insuline et qui correspond à la période d'hyper-folliculinie.

2. que la médication combinée insuline-folliculine a déterminé une chute de la glycosurie et une baisse de l'excrétion acétonique. Des effets contraires ont été observés pour des doses très fortes de folliculine.

Il paraît donc exister une dose optima de folliculine combinée avec une dose optima d'insuline et un certain équilibre entre les deux hormones est nécessaire pour le métabolisme des hydrates de carbone.

4° ESTER et BURGE (*Americ. Jour. of. Obstetris and Gyn.*, juin 1928, p. 847), ont remarqué que l'hormone ovarienne augmente l'utilisation des hydrates de carbone et favorise l'action de l'insuline.

5° RATHERY, KOURILSKY et LAURENT (*C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1928). — La folliculine augmente la tendance à l'hyperglycémie provoquée, et l'ovariectomie diminue ce pouvoir chez les chiennes.

Chez les chiennes dépancréatées l'injection de folliculine détermine une hyperglycémie plus importante que chez la chienne normale.

6° FONSECA et TRINCAO (*C. R. Soc. Biol.*, 5 février 1929) « Antagonisme pancréatico-ovarien ». Ces auteurs considèrent la folliculine comme une substance hyperglycémisante. Au cours d'expériences ils ont contrôlé ce pouvoir. De plus, chez plusieurs malades, aux périodes d'hyperfonctionnement de l'ovaire, il y aurait compensation par l'hyper-insulisme. (Ce qui explique l'engraissement après ménopause). Ils apportent l'observation d'une ménopausique grasse et hypoglycémique que les injections d'ovarine ont fait maigrir en même temps qu'elle ramenait sa glycémie à la normale.

7° RECORDIER (*Thèse de Montpellier 1929-1930*), a étudié l'action de la folliculine sur la glycémie. Il injecte 1 cmc. de

folliculine (?) et étudie la glycémie prise de 3 minutes en 3 minutes.

Chez les femmes saines : baisse progressive de la glycémie. Chez les hystérectomisées : hausse de la glycémie.

Ces faits s'expliqueraient par l'action différente de la folliculine et de la lutéine sur le vague.

La folliculine excite le vague, agit sans le contrôle de la lutéine chez les hystérectomisées.

8^e CHAMPY, KRITSCH et LOMBART (*C. R. Soc. Biol.*, 1929, p. 260), ont étudié les modifications histologiques du pancréas après castration ovarienne et testiculaire.

De façon constante, la castration pratiquée chez cet animal augmente l'importance de la glande endocrine et diminue celle de la glande exocrine.

Elle augmente la teneur du foie en glycogène.

L'importance prise par la glande endocrine est probablement la cause directe de l'engraissement consécutif à la castration ; elle favorise la mise en réserve de graisse et de glycogène.

9^e H. VIGNES en 1929, dans *Physiologie gynécologique*, consacre un long paragraphe au Pancréas dans un chapitre intitulé : *Incrétions ovariennes et autres incrétiens*.

Voici ce qu'il dit :

« Nous ne savons presque rien sur les rapports de l'incré-
« tion ovarienne et de l'insuline. L'insuline agit de la façon
« que l'on sait, sur le tonus du système nerveux végétatif
« et elle peut, de ce fait, équilibrer les excès de l'incré-
« tion ovarienne dynamogénique et agir comme les substances
« correctives. Nous avons vu d'ailleurs, que l'ovaire contient
« en abondance des substances agissant comme l'insuline ».

Cette dernière phase mérite que nous nous y arrêtons.

En effet, dans une autre partie du même traité, VIGNES avait insisté sur ce qu'il appelle les « substances correctives ».

D'après les expériences de VOGT, de KYLIN, de FELLNER,

il existerait dans l'ovaire, à côté du principe hyperémiant et excitant, des substances qui sont là pour en corriger les effets.

L'une d'elles, hypotensive et hypoglycémiant, analogue à l'insuline, serait principalement contenue dans le corps jaune (KYLIN, FELLNER).

Nous aurons à revenir sur cette conception, mais nous insistons dès maintenant sur son importance, car elle nous permettra de fournir une explication satisfaisante à des expériences souvent contradictoires.

Conclusions de l'étude historique et critique.

Tel est l'ensemble des travaux consacrés à notre sujet jusqu'à ce jour. Voici les conclusions qui peuvent s'en dégager.

Conclusions des travaux cliniques.

1° L'insuline diminue les règles normales d'abondance et de durée, d'une façon relativement constante (nous avons vu les réserves d'Hoffmann Bang).

2° L'insuline diminue, et souvent même arrête complètement les métrorragies d'origine ovarienne. Sur ce point la majorité des auteurs est d'accord.

Aussi est-il facile de comprendre pourquoi COTTE fait de l'insuline un véritable moyen de diagnostic puisqu'elle permet, lorsqu'elle agit favorablement, d'affirmer à coup sûr, que l'ovaire est en cause.

3° L'action de l'insuline est infiniment plus improbable dans les cas d'aménorrhées. VOGT, HOFFMANN, BANG, ABEL, n'auraient observé que des résultats très inconstants. COTTE n'en fait aucune mention.

4° Aucun auteur ne mentionne l'action de l'insuline sur la dysménorrhée. COTTE signale bien que dans les dysménorrhées s'accompagnant de polyménorrhées on observe une sédation au cours du traitement insulinique. Mais, il s'adressait aux symptômes hémorragiques plus qu'aux symptômes douloureux et ne signale l'action sur ce dernier qu'à titre purement accessoire.

5° Aucune règle précise ne se dégage quant aux doses employées et quant à la manière de conduire les cures. Nous avons vu la majorité des auteurs à la suite de VOGT, préférer les injections faites pendant les règles et en obtenir des résultats satisfaisants, mais d'autres auteurs (CONDAMIN) ont enregistré des succès avec des injections pré-menstruelles et COTTE indique qu'il a souvent employé une méthode qui consiste à faire des injections bi- ou tri-hebdomadaires pendant l'intermenstruum (in *Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme*).

Cette constance d'action de l'insuline malgré des techniques de cures si différentes, reste un des points les plus mystérieux de notre sujet.

6° La plupart des auteurs n'ont pas observé les malades plus de 2 à 6 mois après les cures. Dans ces limites, les résultats s'étaient maintenus.

Conclusions des travaux expérimentaux.

Nous avons passé en revue et analysé les divers travaux expérimentaux se rapportant directement ou indirectement à notre sujet.

Nous nous sommes astreint à un exposé objectif et impartial, de travaux faits dans des conditions différentes, pour des fins différentes, et comportant des conclusions dissimilaires ou même discordantes.

Nous croyons en effet, qu'il est nécessaire de confronter entre eux ces travaux, pour que se dégagent de leur comparaison et de leur discussion les résultats acquis.

UN PREMIER GROUPE DE TRAVAUX A ÉTÉ CONSACRÉ A L'ACTION STÉRILISANTE DE L'INSULINE.

Il nous a paru qu'il ne fallait admettre qu'avec beaucoup de réserves, toutes espèces de conclusions définitives sur ce sujet.

On peut reprocher, à juste titre, aux premières expériences

de VOGT (injections quotidiennes de 50 à 100 unités d'insuline à des lapines), d'avoir employé des doses d'insuline considérables, par rapport à la taille des animaux d'expériences.

Les perturbations organiques amenées par les effets hypoglycémiantes de l'insuline, faussent l'interprétation des résultats.

Quant aux secondes expériences de VOGT, basées sur l'ingestion d'insuline, outre que l'effet ne fut que temporaire, elles ne portaient que sur le nombre restreint de 3 souris.

Par contre, nous avons vu que, ABEL expérimentant sur un nombre beaucoup plus considérable d'animaux, et sur des animaux divers (lapines, cobayes et rates), n'avait *jamais* constaté de stérilité, même passagère.

En conclusion, on peut admettre que l'insuline qui atteint certainement l'activité physiologique de l'ovaire, comme le prouvent les expériences d'ABEL, doit être capable d'agir sur la fonction de reproduction des animaux.

Mais il s'agit là d'effets inconstants et non d'un caractère physiologique constant de l'insuline.

UN SECOND GROUPE DE TRAVAUX A ÉTÉ CONSACRÉ A L'ACTION EXPÉRIMENTALE DE L'INSULINE SUR L'ACTIVITÉ OVAIRIENNE.

Ces travaux apportent des faits intéressants ; certains, comme ceux d'ABEL, ayant été faits sur une vaste échelle, et dans des conditions d'expérimentation très rigoureuse.

Il va de soi, que ces expériences faites sur des lapines et sur des souris, ne peuvent qu'avec bien des réserves, servir à l'explication de phénomènes cliniques chez la femme.

Nous retiendrons les conclusions suivantes de l'ensemble de ces travaux (ABEL, COTTE, MIGLIVACCA, CASTILLO, etc...)

1° L'action de l'insuline semble différente.

- a) suivant les animaux (facteurs personnels) ;
- b) suivant les doses ;
- c) suivant la durée de la cure.

2° L'action de l'insuline semble s'exercer d'abord sur les

follicules. Dans un premier stade on assisterait à une activité folliculaire intense. Mais celle-ci ne tarderait pas à aboutir à une évolution précipitée et hâtée des follicules, dont aucun ne parviendrait à sa maturité.

Cette évolution précipitée aboutirait à des phénomènes de dégénérescence rapide.

Enfin on pourrait assister à une croissance exagérée des corps jaunes, jusqu'à lutéinisation possible de l'ovaire.

En résumé l'insuline exerce certainement une action marquée sur l'activité folliculaire qu'elle semble perturber, mais les constatations expérimentales ne peuvent rendre compte avec clarté des résultats cliniques. Nous serions tenté de dire qu'il y a une discordance manifeste entre la netteté et la constance des résultats cliniques et l'imprécision et l'inconstance des résultats expérimentaux.

PEUT-ON DÉGAGER LA PATHOGÉNIE DE L'ACTION DE L'INSULINE SUR L'OVAIRE.

Il faut reconnaître qu'il n'a été apporté aucune explication pathogénique satisfaisante aux faits cliniques et expérimentaux que l'on a pu observer.

Les explications se groupent sous deux chefs principaux :

1^o Dans un premier groupe d'hypothèses, c'est dans un rapport spécifique entre les activités pancréatiques et ovariennes que l'on cherche l'explication dernière de l'action de l'insuline.

2^o Dans un deuxième groupe, le problème se situe sur un plan plus large : rapports pluri-endocriniens où interviendraient thyroïde et hypophyse par exemple.

L'explication a même pu être cherchée en dehors des rapports endocriniens. Du côté de l'équilibre ionique du sang, de l'équilibre calcémique et surtout du côté du système neuro-végétatif.

En réalité, nous ne poserons qu'une seule question : Quels sont les faits qui doivent être retenus ? Ils sont de plusieurs ordres.

1^o AU POINT DE VUE NEURO-VÉGÉTATIF.

L'insuline agirait sur l'hypervagotonie avec hyperglycémie des règles.

Cette explication ne rend pas compte des phénomènes histologiques contrôlés, et paraît s'adapter difficilement à la totalité des cas observés. D'autre part, elle laisse inexpliqués les cas d'action à distance (injections d'insuline faites dans l'intermenstruum) et ne rend compte que des actions immédiates.

Néanmoins nous en retiendrons la régulation du système neuro-végétatif par l'insuline et sa répercussion sur l'activité ovarienne.

2^o AU POINT DE VUE DES RAPPORTS ENTRE FOLLICULINE ET INSULINE.

A première vue, on serait tenté de croire que ces deux substances sont très proches.

A. — Parce qu'elles possèdent l'une comme l'autre une action stérilisante (VOGT).

B. — Parce que dans certains cas la folliculine a pu remplacer l'insuline (CARNOT), et que dans d'autres, l'action de l'insuline est renforcée par la présence dans le sang de la folliculine (VOGT-RATHERY).

En réalité, les choses demandent à être vues de plus près, et à être interprétées d'une manière plus rigoureuse.

A. — *Est-il vrai que folliculine et insuline possèdent une action stérilisante qui les apparente l'une à l'autre ?*

Nous avons vu que l'action stérilisante de l'insuline était inconstante, mais surtout cette action ne s'exerce absolument pas de la même façon que celle de la folliculine, et ce serait une grave erreur que de conclure à une identité entre ces substances, au nom d'une identité d'effets.

COURRIER (C. R. Soc. Biol., 24 novembre 1928 : Insuline et folliculine) a définitivement mis au point cette question. Il a montré que :

1° L'insuline n'exerce pas sur la femelle castrée, l'action caractéristique de la folliculine sur l'épithélium vaginal.

Et d'assez grosses doses injectées à des cobayes castrées n'ont en rien modifié le repos complet de la muqueuse utérine.

2° L'insuline n'exerce d'action ni favorisante ni empêchante sur l'action de la folliculine.

3° L'insuline ne semble pas agir sur la grossesse.

Alors que l'injection de folliculine chez une lapine provoque un échec à la nidation, l'insuline injectée après l'accouplement ne modifie ni la nidation ni la grossesse.

Nous avons vu qu'ABEL avait de son côté fait les mêmes expériences et était arrivé aux mêmes résultats et aux mêmes conclusions, à savoir :

I. *L'insuline doit une action stérilisante possible à l'influence directe qu'elle exerce sur les follicules ovariens*, alors que la folliculine ne semble pas agir sur l'ovaire, mais sur le muscle utérin lui-même.

II. *Insuline et folliculine agissent donc d'une façon absolument différente sur le tractus génital.*

B. — Quant à l'action de la folliculine sur le diabète, il ne s'agit que d'un cas d'exception, et tout au contraire, on a souvent constaté l'aggravation du diabète pendant les règles, pendant la grossesse, c'est-à-dire pendant les périodes où l'organisme est riche en folliculine.

Du fait que l'insuline semble exercer une action plus grande sur la glycémie, lorsque les doses de folliculine du sang sont plus élevées, on ne peut tirer aucune conclusion quant à son action sur l'ovaire. Nous avons vu, au point de vue clinique, que suivant les auteurs, l'insuline avait été pratiquée à toutes les époques de l'intermenstruum (et par conséquent avec des folliculinémies différentes) avec des résultats semblables.

D'autre part, il ne faut pas oublier que RATHERY et d'autres auteurs, ont constaté qu'il s'agissait d'expériences réversibles : « la médication combinée insuline-folliculine détermine une chute de la glycosurie et une baisse de l'excré-

tion acétonique ». Par contre on a obtenu un effet contraire pour des doses très fortes de folliculine : « *Il paraît donc exister une dose optima de folliculine, combinée avec une dose optima d'insuline et certain équilibre entre ces deux hormones est nécessaire pour le métabolisme des hydrates de carbone* » (RATHERY).

Il en est de même quant au fonctionnement de l'activité ovarienne : *un certain équilibre est nécessaire entre les hormones ovariennes et l'insuline pour le fonctionnement normal de l'activité ovarienne.*

Par ailleurs, nous avons montré que VIGNES, KYLIN, FELLNER avaient insisté sur la présence dans l'ovaire de substances analogues à l'insuline. On voit à la lumière de ces expériences, comment il est possible d'interpréter : 1^o les résultats contradictoires qu'ont obtenu les expérimentateurs quant à l'action de la folliculine sur la glycémie ; 2^o la possibilité d'effets de remplacement de l'insuline par des folliculines (qui devaient contenir des substances hypoglycémiantes).

VIGNES, qui a introduit dans l'endocrinologie cette notion de substances correctives, demande que l'on cesse de parler d'*antagonisme* entre certaines glandes, mais que l'on admette la présence à côté du principe principal de la glande, de substances d'effets différents.

Nous avons suffisamment expliqué l'impossibilité de contenir dans une seule formule la complexité des rapports entre les sécrétions pancréatiques et ovariennes, qui nous ont semblé n'être à la fois ni de même sens, ni de sens contraire, pour ne pas admettre une manière de voir qui nous paraît infiniment plus proche de la vérité.

DEUXIÈME PARTIE

Observations personnelles.

Obs. 1. — M^{me} Ma..., 21 ans. *Ménorragies*.

Règles durant 10 à 12 jours non douloureuses, mais fatigantes par leur abondance. Examen gynécologique négatif. Traitement insuline Byla, 10 unités, 2 fois par semaine pendant 2 mois (1).

Résultat : Dès le 1^{er} mois les règles ne durent plus que 6 jours, sont beaucoup moins abondantes et ne s'accompagnent plus de la fatigue et surtout de l'amaigrissement (jusqu'à 2 kgr.) qui marquait les périodes menstruelles.

La malade est suivie depuis un an et le résultat est maintenu sans autre traitement.

Obs. 2. — M^{me} Ve..., 28 ans. *Ménorragies* chez une tuberculeuse probable. Règles très abondantes, 12 à 13 jours, depuis quelques années, non douloureuses, chez une femme très maigre avec troubles de l'état général ; température et perte de poids pendant les règles. Examen pulmonaire négatif.

Examen gynécologique : Annexite bi-latérale (cette salpingite sans histoire clinique, sans pertes cervicales, sans antécédents de fausses couches, s'accompagnant d'un utérus infantile avec petit col, semble être de nature bacillaire).

Traitement : 3 fois par semaine 10 unités pendant 2 mois.

Résultat : Dès le 1^{er} mois, règles moins abondantes, moins longues (8 jours). Reprise de poids. La malade n'a été suivie que 2 mois ; résultat identique.

1. Toutes nos expériences ont été faites avec l'insuline liquide Byla, toutes précautions d'usage respectées (ingestion d'hydrates de carbone).

OBS. 3. — M^{lle} Ha..., 20 ans. *Ménorragies* datant de la puberté.

Règles très abondantes de 8 à 10 jours, gênant et fatiguant la malade. Les règles surviennent tous les 25 jours ; ne sont pas douloureuses. Cette malade présente en outre des troubles sympathicotoniques ; vierge, examen gynécologique négatif.

Traitement : Nous avons soumis cette malade, non à l'insuline, mais à la vagotonine (1). 6 injections pré-menstruelles.

La glycémie faite avant les règles est à 1 gr. 10. Le résultat des injections de vagotonine fut absolument négatif.

Le mois suivant, elle reçut 20 unités d'insuline 2 fois par semaine.

Résultat : Les règles survinrent avec un retard de 4 jours, c'est-à-dire au bout de 29 jours, ne durèrent que 4 jours au lieu de 8 et furent diminuées de moitié en abondance.

Le 2^e mois après le traitement, résultat un peu moins satisfaisant, mais appréciable.

Malade revue 4 mois après : règles redevenues normales (4 jours), d'abondance moyenne, non douloureuses.

OBS. 4. — M^{lle} Ja..., 24 ans. *Ménorragies*.

Depuis la puberté cette malade a des règles qui durent de 13 à 15 jours et constituent de véritables hémorragies. Elles ne sont pas douloureuses, mais fatiguent extrêmement la malade à qui on avait proposé un traitement radiothérapique.

L'examen gynécologique est négatif.

Il s'agit d'une malade très maigre mais ne présentant pas de troubles d'hyperthyroïdie.

Traitement : Insuline 20 unités le 1^{er} jour des règles. Cette malade ne reçut pas d'autres injections ce mois-là et ses règles furent considérablement diminuées d'abondance et de durée (6 jours seulement).

Le mois suivant, les règles surviennent sans retard. On pratique une injection de 20 unités le 1^{er} jour. Même résultat.

La malade a été suivie 2 mois. Résultat maintenu sans traitement.

OBS. 5. — M^{lle} Co..., 29 ans. *Ménorragie* depuis la puberté.

Règles de 10 jours, très abondantes (Cette malade est en traitement pour bartholinite gonococcique).

1. Cet échec de la vagotonine, suivi du succès de l'insuline nous paraît une preuve du dualisme hormonal soutenu par M. Santenoi.

L'examen gynécologique est négatif.

Cette malade est une obèse, hypothyroïdienne probable.

Traitement : Injections quotidiennes de 20 unités les 3 premiers jours des règles.

Résultat : Celles-ci ont été considérablement diminuées dans leur abondance et dans leur durée : 4 jours au lieu de 10.

OBS. 6. — M^{lle} Vi..., 23 ans. *Ménorragie* avec lésions gynécologiques inflammatoires.

Cette malade présente depuis la puberté des règles très abondantes et très prolongées. Ces derniers mois, après s'être allongées 10 à 12 jours, elles ont duré 15, puis 18 jours. Les règles ne sont pas douloureuses.

Cette malade se plaint, en outre, de pertes blanches très abondantes et les derniers jours des règles celles-ci sont noirâtres et très fétides. Elle se plaint aussi de douleurs lombaires.

A l'examen, on trouve un utérus gros et surtout légèrement bosselé. Tous les tissus sont congestionnés. Il n'existe pas de lésions annexielles.

Diagnostic : Métrite du col importante, avec probablement participation du corps utérin.

Traitement : La malade étant examinée trois jours avant ses règles, on pratique chaque jour une injection d'insuline de 20 unités.

Chaque jour est fait un dosage du sucre sanguin qui reste à 1 gr. 10 tous les jours.

Le 4^e jour du traitement, les règles surviennent, à leur date habituelle mais ne durent que 4 jours et sont beaucoup moins abondantes.

Néanmoins, il persiste après ces 4 jours un suintement sanguin noirâtre et fétide, qui rappelle à la malade ce qu'elle observait ces mois derniers, mais moins abondant.

Le mois suivant, il fut fait un traitement très irrégulier d'insuline. Au total : 5 injections disséminées irrégulièrement dans le mois.

La malade revue 3 mois après, présente des règles de 4 jours normales, suivies d'une interruption puis de la reprise de l'écoulement noirâtre.

Cette malade fut ensuite traitée pour sa métrite et on assista alors à la disparition de cet écoulement post-menstruel.

Nous insistons sur cette observation, car :

1^o Il semble que l'insuline ait agi sur un des éléments des ménorragies, sans agir sur l'élément local infectieux et que l'on ait assisté à la dissociation expérimentale de ces deux éléments au cours du traitement : diminution d'abondance des règles, mais persistance de l'écoulement infectieux.

2^o Le traitement de cette malade a été particulièrement irrégulier et malgré cela fort satisfaisant.

OBS. 7. — M^{me} Ge..., 27 ans. *Ménorragie avec salpingite.*

Les règles durent de 8 à 10 jours chez cette malade depuis 2 à 3 ans, date à laquelle sont apparues chez elle des douleurs et des pertes purulentes. Les règles sont irrégulières, le plus souvent en retard, et elles traînent après leur cessation.

A l'examen, on constate chez cette malade un utérus de taille normale mais en rétroversion fixée par 2 annexites peu importantes, et vraisemblablement non kystiques.

Traitement : Insuline 20 unités les 3 premiers jours des règles.

Résultat : Règles beaucoup moins abondantes, de durée presque égale (7 jours), toujours traînantes.

Le mois suivant, pas de retard, même traitement et même résultat.

Ultérieurement, un traitement diathermique qui améliora beaucoup la malade, ramena les règles à un type presque normal.

Dans cette observation, nous insisterons sur la double étiologie des ménorragies à la fois ovarienne et infectieuse.

Il semble qu'en agissant sur l'ovaire, on ait modifié le terrain, sans pourtant modifier l'épine irritative, et obtenu ainsi une guérison partielle. Nous demandons jusqu'à quel point cette modification du terrain ovarien n'a pas permis une meilleure action du traitement ultérieur de l'épine irritative que constituait la salpingite.

OBS. 8. — M^{me} Me..., 20 ans. *Troubles des règles après accouchements.*

Cette malade, âgée de 20 ans, a eu déjà 3 accouchements. Depuis le dernier, qui date de 6 mois, règles très irrégulières, presque incessantes, consistant en écoulements rougeâtres et fétides.

Examen gynécologique montre une grosse déchirure périnéale.

Des tissus en très mauvais état.

Utérus descendu. Paramètre douloureux, ainsi que l'utérus qui est gros et un peu irrégulier.

Métrite du col (lésion banale à la biopsie).

Traitement : Insuline 20 unités 3 fois par semaine.

Résultat : A peu près négatif. En effet, les écoulements ont bien cessé mais à la suite d'un traitement local et les règles restent très abondantes, prolongées et irrégulières.

Le traitement a duré 2 mois, pratiquement sans résultat appréciable.

En résumé, chez cette malade, où l'élément ovarien était difficile à mettre en cause (la malade était bien réglée avant ses accouchements, les règles ne sont pas douloureuses, les ovaires ne sont pas perçus), l'insuline s'est montrée inagissante.

Obs. 9. — M^{lle} Fr..., 20 ans. *Ménorragies* et irrégularités menstruelles.

Cette malade, depuis la puberté, est très irrégulièrement réglée, avec arrêts de 3 à 4 mois suivis d'hémorragies extrêmement abondantes. Le rythme menstruel est donc complètement perturbé.

Examen gynécologique : hymen intact, aucune lésion décelable.

Traitement : Insuline 5 unités 3 fois par semaine. Le traitement est commencé au cours d'une période d'aménorrhée.

Résultat : Les règles surviennent au bout de 3 semaines (les dernières dataient de 2 mois). Elles durent 6 jours, sont peu abondantes, très différentes, au dire de la malade, de ce qu'elles étaient auparavant.

Le traitement est continué le mois suivant. Les règles surviennent au bout de 25 jours, durent 10 jours.

A ce moment, devant ce résultat partiel, on se livre à une enquête plus approfondie, qui décèle chez cette malade des stigmates probables d'hérédosyphilis.

On continue l'insuline mais en y joignant du sirop de Gibert.

Le mois suivant, les règles surviennent après 30 jours, durent 5 jours, abondance moyenne.

Ce traitement mixte (insuline 5 unités 3 fois par semaine et sirop de Gibert) est suivi encore un mois.

Règles régulières au bout de 30 jours.

Le traitement est alors limité au sirop de Gibert et depuis 6 mois, cette malade a des règles absolument régulières.

L'intérêt de cette observation consiste dans l'association possible de 2 étiologies et, partant, de 2 traitements qui, combinés, ont donné un résultat que l'insuline seule semblait incapable d'apporter.

OBS. 10. — M^{me} Ho..., 30 ans. *Mérorragies*, liées probablement à un kyste lutéinique.

Cette malade, âgée de 30 ans (un enfant de 5 ans, pas de fausse couche), était bien réglée, jusqu'au mois de juin 1933.

En juin 1933, elle consulte à l'hôpital Broca, pour un retard de règles de 10 jours, s'accompagnant de douleurs et de quelques pertes sanguines.

A l'examen on constate un utérus un peu gros, flanqué sur le côté droit d'une petite masse douloureuse.

Le cul-de-sac gauche tendu, est très douloureux.

On craint une grossesse extra-utérine, en raison des pertes sanglantes dont se plaint la malade, et du retard des règles.

La réaction de grossesse sur la lapine est négative, ce qui fait porter le diagnostic de salpingite ou kyste lutéinique.

Après 10 jours de repos, la malade sort de l'hôpital, présentant toujours des pertes sanglantes. Elle revient 15 jours ensuite, les douleurs ont disparu mais les pertes sanguines persistent.

A l'examen, on retrouve toujours la petite masse arrondie et légèrement douloureuse sur le côté droit.

A ce moment, les pertes devenant beaucoup plus importantes, il avait été proposé à la malade un traitement radiothérapique.

Nous soumettons alors la malade à un traitement d'essai par l'insuline qui est commencé aux doses de 15 unités tous les 2 jours.

« Au bout de 4 jours, diminution, puis arrêt complet des mérorragies. »

Le traitement est continué pendant 6 semaines.

Au bout de 35 jours, la malade a eu des règles normales. Trente jours après, secondes règles normales.

Cette malade a été revue en janvier 1934 et en mars 1934 ; ses règles sont maintenant parfaitement normales.

A l'examen, ovaire perceptible à droite, cul-de-sac gauche un peu

douloureux (c'est-à-dire persistance de signes constatés il y a quelques mois).

En résumé, il s'agissait chez cette malade, de métrorragies liées vraisemblablement à un kyste lutéinique et qui avait fait porter le diagnostic de grossesse extra-utérine, dont l'insuline a eu raison en 4 jours, et qui, après 2 mois de traitement, présente des règles régulières, et restant régulières 9 mois après.

OBS. 11. — M^{me} Ra..., 32 ans. *Métrorragies.*

Depuis 4 mois, cette malade, jusque-là bien réglée, 6 jours tous les 26 jours, a des règles complètement irrégulières, se prolongeant 12 à 15 jours, s'arrêtant 3 à 4 jours, puis reprenant.

Ces pertes hémorragiques, irrégulières d'abondance, en général peu abondantes, sont accompagnées de quelques douleurs et d'une fatigue générale marquée.

Un examen gynécologique minutieux ne montre aucune cause possible de ces hémorragies : pas de lésion du col, utérus de taille normale, ovaire non perceptible.

Un examen général est, lui aussi, complètement négatif : aucun signe d'hyper, ni d'hypothyroïdie, tension artérielle normale, appareil hépato-digestif normal.

Dès lors, on peut se demander si la raison de ces hémorragies ne doit pas être cherchée dans l'ingestion d'extraits ovariens divers auxquels se soumet la malade depuis 5 mois. En effet, cette malade, jusque-là bien réglée, ne présente les troubles pour lesquels elle est examinée, que depuis 4 mois, c'est-à-dire, quelque temps après avoir commencé l'ingestion des extraits ovariens.

Traitement : Arrêt des extraits ovariens.

Insuline, 15 unités tous les 2 jours.

Résultat : Dès la 2^e injection, arrêt presque complet des écoulements hémorragiques qui s'arrêtent complètement le 8^e jour.

Le traitement est continué à raison de 3 injections par semaine.

Les règles surviennent normales au bout de 25 jours environ. Elles durent 5 jours et ne s'accompagnent d'aucun malaise.

Le traitement est interrompu (en tout 18 injections d'insuline).

Les règles suivantes sont venues à leur date normale, durée normale,

et sans aucun des malaises qui rendaient toujours cette période pénible pour la malade.

Résultat maintenu au bout de 3 mois.

OBS. 12. — M^{lle} Ku..., 18 ans. *Métrorragies dues à un polype fibreux.*

Cette malade, bien réglée jusque-là, présentait depuis 2 mois des métrorragies persistantes, sans retard de règles.

A l'examen : Hymen intact, malade difficile à examiner : aucune lésion gynécologique décelable.

On fait une injection de 20 unités d'insuline sans résultat appréciable. Au bout de 6 jours de ce traitement, qui n'a amené aucune diminution des métrorragies, un curetage est pratiqué qui montre la présence d'un polype fibreux intra-utérin.

Guérison :

Chez cette malade, l'insuline a eu la valeur d'un test, permettant d'écarter l'origine ovarienne des métrorragies. Jusqu'à un certain point, l'insuline a joué le rôle qu'aurait joué une laparotomie exploratrice.

OBS. 13. — M^{me} X..., 30 ans. *Métrorragies au cours de lésions annexielles infectieuses.*

Cette malade se plaint de douleurs, fièvre et pertes blanches remontant à 4 mois environ.

Depuis 3 mois, elle présente des pertes hémorragiques peu abondantes mais persistantes et tenaces.

Il existe, à l'examen, des lésions annexielles bilatérales, un utérus de taille normale, mais douloureux et empâté. On se trouve donc en présence de métrorragies d'un diagnostic particulièrement délicat, malgré une réaction de Zondek négative, permettant d'éliminer la grossesse extra-utérine.

Traitement : Insuline, 20 unités quotidiennes.

Résultat : Dès le 1^{er} jour, diminution des hémorragies qui sont complètement arrêtées à la 3^e injection.

Résultat maintenu.

OBS. 14. — M^{me} Mey., 31 ans. *Ménorragies et dysménorrhée au cours de lésions annexielles infectieuses.*

Cette malade est porteuse de lésions annexielles bilatérales ayant succédé à une infection gonococcique datant de 2 ans. Depuis lors, outre les douleurs salpingées dont elle se plaint, ses règles, jusqu'alors normales, sont devenues beaucoup plus abondantes (durant jusqu'à 8 et 9 jours) et très douloureuses.

Les douleurs menstruelles consistent en douleurs lombaires précédant l'hémorragie et durant les 2 premiers jours, et en douleurs inguinales rappelant celles de l'intermenstruum.

Traitement : Insuline, 20 unités 2 fois par semaine.

Résultat : Le 1^{er} mois, après 4 piqûres, la malade accuse :

1^o Une diminution notable des règles (disparition des caillots, règles moins abondantes).

2^o Une disparition partielle des douleurs : les douleurs lombaires ont disparu complètement mais les douleurs inguinales (irradiations salpingées ?...) ont persisté.

Même résultat le mois suivant.

OBS. 15. — M^{me} R..., 38 ans (2 enfants). *Ménorragies chez une cardiaque.*

Cette malade a toujours eu des règles très abondantes, mais particulièrement depuis quelques années.

Les règles durent de 10 à 12 jours, très abondantes, avec caillots, fatiguant beaucoup la malade.

Examen gynécologique : utérus scléreux ; ovaires perceptibles, gros et douloureux.

Cette malade présente une cardiopathie mitrale, reconnue depuis 15 ans.

Glycémie normale.

Traitement : Insuline, 15 unités 2 fois par semaine, et les 2 premiers jours des règles.

Résultat : Dès le 1^{er} mois, règles moins abondantes (sans caillots, « plus rouges et plus faciles », dit la malade), durant 9 jours seulement.

Le 2^e mois : règles moins abondantes, 8 jours de durée.

La malade se déclare enchantée du traitement, car elle redoutait

ses règles en raison de la fatigue, de l'essoufflement dont elles s'accompagnaient et qui ont disparu.

Résultat maintenu 6 mois après.

OBS. 16. — M^{me} Be..., 48 ans. *Métrorragies de la ménopause.*

Règles abondantes et prolongées avec arrêt de 2 à 3 mois.

A l'examen : petit utérus dur et scléreux.

Tension artérielle normale. Examen général : état normal.

Il s'agissait de métrorragies de la ménopause typiques par leur symptomatologie.

Traitement : Vagotonine, 6 injections quotidiennes.

Résultat : Absolument nul (1).

On fait ensuite des injections d'insuline pré-menstruelles à raison de 15 unités tous les 3 jours.

Résultat : Les règles suivantes sont beaucoup moins abondantes et moins longues.

Le traitement n'est pas continué.

OBS. 17. — M^{me} Va..., 49 ans. *Métrorragies de la ménopause avec fibrome.*

Cette malade présente des règles régulières mais extrêmement abondantes, avec caillots.

Examen gynécologique : on constate un utérus en antéversion avec un petit fibrome de la grosseur d'une mandarine. Les annexes sont douloureuses et augmentées de volume.

Traitement : Insuline au début des règles, 20 unités par jour, pendant 2 jours.

Résultat : Règles moins abondantes.

Chez cette malade (qui pouvait être suivie régulièrement) on décide en raison de son âge d'attendre pour une intervention. Elle est suivie depuis 2 mois ; 2 injections d'insuline pratiquées au début des règles rendent celles-ci moins abondantes ; le 3^e mois, pas de règles.

Il semble que chez cette malade, où l'apparition de bouffées de chaleur permettait de penser à une conclusion proche, l'insuline ait

1. A rapprocher de la note, page 42.

permis de surseoir à une intervention. On peut penser qu'en cas de lésions intra-utérines, polype, par exemple, l'action de l'insuline aurait été négative et aurait alors incité à une intervention.

OBS. 18. — M^{me} Kenst..., 39 ans (7 enfants). *Métrorragies de la ménopause.*

Bien réglée jusqu'alors, la malade présente au 1^{er} examen, des règles extrêmement abondantes qui durent depuis 13 jours (Les dernières règles ont été plus abondantes que d'habitude).

Il s'agit d'une véritable hémorragie et la malade est au lit depuis quelques jours, sans amélioration.

Examen gynécologique : col fermé, utérus de taille normale pour une multipare, dur, mais régulier. Aucune lésion annexielle.

En résumé, on paraît se trouver devant une ménorragie fonctionnelle, qui est peut-être le témoin d'une ménopause précoce chez une grande multipare.

Traitement : Insuline, 20 unités quotidiennes.

Le lendemain de la 1^{re} injection, l'hémorragie est considérablement diminuée. A la 3^e injection elle est arrêtée.

L'insuline est continuée 2 fois par semaine.

Les règles suivantes surviennent à leur date normale et on pratique une injection de 20 unités les 2 premiers jours.

Résultat : Les règles durent 5 jours, d'abondance moyenne, sont absolument normales.

Le traitement sera continué à raison de 2 injections d'insuline mensuelles, les 2 premiers jours des règles.

OBS. 19. — M^{me} Va..., 52 ans, 2 enfants. *Métrorragies de la ménopause.*

Cette malade, jusque-là bien réglée, présente depuis environ 4 mois, des règles d'une abondance et d'une durée pathologiques. Véritables hémorragies, elles durent 12 ou 14 jours, et l'obligent au repos, qui cependant ne les fait pas céder.

Les dates en sont régulières (il y a eu pourtant un mois sans règles).

L'examen confirme le diagnostic de métrorragies fonctionnelles en montrant un col normal, et un corps utérin petit, mobile, absolument normal ; pas d'ovaires perceptibles.

Traitement : Insuline 2 fois par semaine, 20 unités, et les 2 premiers jours des règles (pendant 2 mois).

Résultat : La première période menstruelle ne dure que 8 jours et est considérablement diminuée d'abondance.

La deuxième période menstruelle dure 9 jours, mais d'abondance moyenne.

La malade a encore une période menstruelle normale.

Depuis pas de règles.

OBS. 20. — M^{me} No..., 46 ans. Un enfant. *Métrorragies de la ménopause.*

Règles de 8 à 10 jours, extrêmement abondantes, avec caillots, chez une malade bien réglée jusque-là ; les troubles remontent environ à 3 mois et ont suivi une période d'aménorrhée de 2 mois.

Examen : Col métritique (contrôlé par biopsie). Utérus assez gros, peu mobile en raison d'adhérences anciennes, mais sans fibrome apparent.

Traitement : Insuline 2 fois par semaine, 20 unités, ainsi que les deux premiers jours des règles (pendant 2 mois).

Résultat : La première période menstruelle dure 7 jours, et est considérablement moins abondante. Pas de caillots. La malade accuse une amélioration subjective.

Même résultat le 2^e et le 3^e mois (après l'interruption du traitement).

OBS. 21. — M^{me} Bo..., 27 ans. *Règles normales.*

Chez cette malade qui avait des règles normales, et très peu abondantes (2 jours), nous avons voulu expérimenter l'action de l'insuline. Elle présentait une annexite bilatérale ancienne et des pertes blanches abondantes dues à une métrite du col.

Traitement : Insuline, 20 unités 3 fois par semaine.

Résultat : Aucun changement dans la date d'apparition des règles, dans leur abondance, ni dans leur durée.

OBS. 22. — M^{me} X..., 30 ans. *Règles normales* : 2 jours tous les 28 jours, chez une malade indemne de toute lésion gynécologique.

Traitement : Une injection de 20 unités d'insuline le 1^{er} et le 2^e jour

des règles. Aucun changement dans l'abondance et dans la durée des règles.

OBS. 23. — M^{lle} Be..., 18 ans. *Dysménorrhée*.

Depuis la puberté (à 11 ans) cette malade présente des règles extrêmement douloureuses. Les règles sont abondantes, durent 8 à 10 jours. La douleur survient dès les premières heures de l'écoulement sanguin alors que celui-ci est déjà abondant. Il s'agit de douleurs abdominales continues avec malaise général extrêmement intense, forçant cette jeune fille à passer le 1^{er}, et parfois le 2^e jour de ses règles au lit. Les règles surviennent tous les 28 jours mais ne sont pas très régulières et sautent parfois un mois.

Il s'agit d'une grande fille mince, aux seins très développés, aux hanches minces, apathique, téguments légèrement bouffis. R. O. C. + + +.

Le toucher vaginal est impossible (hymen intact). Le toucher rectal ne montre aucune lésion gynécologique. Utérus petit.

Glycémie : 1 gr. 20 le 30^e jour après les règles (retard de 15 jours). Plusieurs glycémies ont été faites à des périodes différentes, elles ont toujours été à 1 gr. 20.

Traitement : La malade est vue alors que les dernières règles datent d'un mois et demi (dernières règles 8 janvier).

Les injections d'insuline sont pratiquées à raison de 20 unités tous les 3 jours à partir du 8 mars. Le 20 mars (la malade ayant reçu 60 unités d'insuline) les règles surviennent. Elles ne sont *absolument pas douloureuses* ; c'est la première fois depuis 7 ans qu'elle est réglée que cette jeune fille ne passe pas une journée entière au lit à l'occasion de ses règles.

Les règles durent 6 jours au lieu de 8, sont mois abondantes.

Les mois suivants on fait 2 fois par semaine 20 unités d'insuline ; les prochaines règles surviennent le 23 avril (3 jours de retard), ne sont pas douloureuses, ne durent que 4 jours.

Pendant le mois de mai, par suite d'irrégularité de la part de la malade, il n'est fait que 5 injections de 20 unités en tout.

Les règles surviennent le 25 mai (2 jours de retard) durent 4 jours, ne sont pas douloureuses. Au mois de juin, pas de traitement.

Les règles surviennent le 1^{er} juillet (retard de 6 jours) normales et non douloureuses.

La malade se marie à cette époque.

Pas de traitement au mois de juillet. Les règles du mois d'août surviennent normalement avec 2 jours de retard.

Au mois de septembre la malade devient enceinte.

Cette observation montre la guérison complète d'une dysménorrhée d'origine ovarienne à peu près certaine s'accompagnant de règles abondantes prolongées et irrégulières.

Nous insisterons surtout, outre l'intérêt thérapeutique de cette observation, sur la conduite du traitement : le 1^{er} mois la guérison de la dysménorrhée datant de 7 ans, a été obtenue par 3 injections d'insuline pré-menstruelles.

Enfin, cette malade, par son habitus extérieur répond au type hyper-ovarien de Pende (longiligne asthénique, seins très développés, hanches minces, règles abondantes).

OBS. 24. — Mlle Ha..., 24 ans. *Dysménorrhée.*

Règles très abondantes, durant 6 ou 7 jours, très douloureuses dès les premières heures de l'écoulement sanguin. Il s'agit d'une crise douloureuse, violente mais sans coliques vraies et surtout marquée par l'intensité d'un état syncopal avec vomissements et parfois température à 38 ou 39. Cette crise douloureuse dure une journée entière que la malade doit passer entièrement au lit.

A l'examen, utérus infantile en antéversion.

Le traitement d'insuline a été commencé immédiatement après la guérison d'une salpingite gauche d'origine gonococcique, qui n'avait d'ailleurs rien changé à la dysménorrhée.

L'examen gynécologique après disparition d'une masse salpingienne importante ne montrait plus qu'un cul-de-sac douloureux. Les ovaires n'étaient perceptibles ni d'un côté ni de l'autre.

L'examen général montrait une malade longiligne, asthénique, très maigre, aux seins petits, aux hanches minces.

Il s'agissait d'une malade neurasthénique, irritable. R. O. C. +++

Traitement : Le 1^{er} mois la malade examinée 8 jours avant ses règles ne reçoit que 2 fois 15 unités d'insuline.

Les règles surviennent à la date ordinaire, beaucoup moins dou-

loureuses, la malade n'étant pas forcée d'interrompre son travail. Mais, au dire de la malade, elles auraient été plus longtemps « simplement désagréables », avec une « légère pesanteur » pendant 4 à 5 jours. Il n'y a eu ni syncope, ni vomissement, ni fièvre. Les règles ont été d'abondance et de durée égales aux précédentes.

Le 2^e mois insuline, 15 unités 2 fois par semaine. Règles au bout de 28 jours. Cette fois-ci elles sont franchement indolores et ne durèrent ont été d'abondance et de durée égales aux précédentes.

Le 2^a mois insuline, 15 unités 2 fois par semaine. Règles au bout de 28 jours. Cette fois-ci elles sont franchement indolores et ne durèrent que 3 jours au lieu de 6 à 7. Le traitement est interrompu, la malade a été suivie 3 mois : règles indolores de 3 jours depuis cette époque.

OBS. 25. — M^{me} Le..., 25 ans. *Dysménorrhée avec métrorragies.*

Cette malade est venue consulter à l'occasion d'un retard de règles de 10 jours, suivi de pertes sanglantes, moins abondantes que les règles et qui duraient depuis 8 jours.

Cette malade avait toujours été réglée très irrégulièrement avec des retards de 2 à 5 ou 6 jours. Ses règles prolongées et abondantes (8 jours) s'accompagnaient de douleurs abdominales surtout marquées dans les 8 jours précédant les règles et dans les premières heures des règles, parfois crise douloureuse à type vésiculaire avec vomissements et même subictère, précédant les règles.

L'examen gynécologique montrait la présence d'une petite masse juxta-utérine douloureuse à côté d'un utérus un peu gros, en antéversion (3 grossesses antérieures).

Cette constatation évoquant la possibilité d'une grossesse extra-utérine, ou d'un kyste lutéinique, on fit une réaction sur la lapine qui fut négative. On décide alors de soumettre cette malade à l'insuline.

L'examen général montre une malade maigre, longiligne, asthénique, aux seins pendants, ptosique. R. O. C. + + +.

Traitement : Insuline, 20 unités tous les 3 jours.

Résultat : Dès la 1^{re} piqure arrêt complet des pertes sanglantes. Les règles surviennent au bout de 28 jours, normales. En effet, la malade accuse une disparition complète des douleurs pré-menstruelles ainsi que menstruelles ainsi que des malaises que nous avons signalés. Les règles ne sont pas modifiées dans leur durée mais un peu moins

abondantes. Le traitement est continué 2 mois. Cette malade est suivie 4 mois ensuite : les règles sont régulières, l'état général est manifestement amélioré (mais aucun engraissement) la malade accuse une sensation de bien-être général et la disparition complète de tous les malaises de la période pré-menstruelle.

Ultérieurement une grossesse est survenue (3 mois environ, après l'arrêt du traitement).

OBS. 26. — M^{lle} He..., 22 ans. *Dysménorrhée*.

Cette malade présente, depuis la puberté, des règles très douloureuses quoique peu abondantes (3 jours). C'est en général le 2^e ou le 3^e jour que cette malade est prise de douleurs abdominales assez violentes accompagnées d'un malaise général.

Diverses médications ont été employées sans succès : anti-spasmodiques, et extraits ovariens, notamment folliculine.

Il s'agit d'une malade bréviligne, assez grasse, aux seins peu développés.

Examen gynécologique : Utérus de taille normale, les 2 ovaires sont perceptibles, assez gros, et douloureux.

Traitement : Insuline 2 fois par semaine, 10 unités.

Résultat : Dès le 1^{er} mois, quoique n'ayant reçu que 4 injections d'insuline, cette malade accuse une amélioration évidente des douleurs menstruelles, mais incomplète.

Le second mois : même résultat. Le mois suivant on joint à l'insuline, de l'extrait thyroïdien.

Le résultat cette fois est satisfaisant : amélioration manifeste des douleurs menstruelles et des malaises.

Nous signalerons que chez cette malade l'insuline n'avait en rien modifié l'abondance de l'écoulement menstruel, ni du rythme ovarien.

OBS. 27. — M^{lle} Bech..., 25 ans. *Dysménorrhée*.

Cette malade présente depuis la puberté des règles douloureuses qui la forcent à interrompre son travail plusieurs heures. Il s'agit, alors que l'écoulement sanguin est déjà apparu, d'un état presque syncopal avec douleurs abdominales diffuses, vertiges, vomissements (Mais pas de coliques véritables).

Les règles durent 5 jours, sont abondantes, souvent en retard, ou en avance de plusieurs jours.

Malade longiligne, seins très développés, hanches étroites, système pileux développé.

Examen gynécologique : Rien à signaler.

Traitement : Insuline, 10 unités, 3 injections dans la semaine qui précède les règles.

Résultat : Les premières règles ont été absolument indolores, même durée, même abondance, mais un retard de 8 jours.

Le mois suivant : même traitement, même résultat.

Malade suivie depuis 6 mois, le résultat se maintient sans traitement.

Obs. 28. — M^{me} Keu..., 22 ans. *Règles douloureuses*.

Cette malade présente des règles abondantes, et douloureuses, depuis son mariage. Auparavant cette malade qui avait toujours été réglée abondamment et assez irrégulièrement, avait des règles fatigantes, sans être pénibles. Depuis son mariage, progressivement les règles sont devenues de plus en plus désagréables. Un accouchement normal n'a rien modifié à cet état de choses.

Malade longiligne, très maigre, asthénique, seins développés, hanches minces, insomniaque, neurasthénique. R. O. C. fortement positif.

Glycémie : 1 gr. 20, la veille des règles.

Examen gynécologique : Utérus normal, l'ovaire droit est gros, douloureux, en un point très limité (douleurs presque syncopales au toucher).

Cette malade ne présente aucune douleur vésicale ni rectale.

Traitement : Insuline, 3 injections de 20 unités dans la semaine précédant les règles.

Résultat : Le 1^{er} mois disparition à peu près complète des malaises qui marquaient la période menstruelle, sauf une poussée mammaire, assez pénible, que la malade avait déjà éprouvée depuis plusieurs mois irrégulièrement.

Le 2^e mois même résultat.

En outre, les règles ont été considérablement diminuées d'abondance et de durée.

Cette malade est suivie depuis un an, et, après un traitement à l'insuline de 3 mois, ses périodes menstruelles sont maintenant absolument normales. Néanmoins, elle présente de temps en temps une poussée mammaire sur laquelle l'insuline n'a pas agi.

OBS. 29. — M^{me} Pom..., 25 ans. *Dysménorrhée* (Un enfant).

Règles tous les 18 jours, durant 5 à 6 jours, extrêmement abondantes, s'accompagnant d'un état de malaise très pénible mais sans douleurs véritables.

Malade longiligne, très harmonieusement développée.

Examen gynécologique : Utérus normal, ovaires gros, douloureux et peu mobiles. Il s'agit vraisemblablement de lésions inflammatoires car cette malade présente une grosse métrite cervicale.

Traitement : Insuline, 10 unités 2 fois par semaine.

Le 1^{er} mois, les règles surviennent le 28^e jour, durent 5 jours, sont beaucoup moins abondantes, ne s'accompagnent d'aucun malaise. Le 2^e mois, règles le 30^e jour : durée 5 jours, absolument pas douloureuses. Le traitement est interrompu. Cette malade qui est suivie depuis 5 mois présente désormais des règles tous les 25 à 30 jours, irrégulièrement abondantes, mais dans l'ensemble beaucoup moins abondantes qu'avant le traitement, et généralement pas douloureuses.

Néanmoins, elle prétend, que plus ses règles sont abondantes, plus elles la gênent, mais dans l'ensemble se trouve considérablement améliorée.

OBS. 30. — M^{me} Va..., 32 ans. Mariée, 2 enfants. *Dysménorrhée*.

Règles irrégulièrement douloureuses, généralement abondantes, sautant parfois un ou deux mois, aucune amélioration par les grossesses, malade traitée sans succès par des extraits ovariens, les anti-spasmodiques.

Traitement : Insuline, 30 unités le 1^{er} jour des règles : 20 unités les 2 jours suivants.

Résultat : Règles beaucoup moins douloureuses, et surtout moins abondantes. Le traitement n'a pu être poursuivi, mais nous signalons néanmoins, cette action rapide de l'insuline sur une dysménorrhée assez violente, malade non suivie.

OBS. 31. — M^{me} Grand... 40 ans. *Dysménorrhée*; liée peut-être à des troubles de la ménopause précoce. Trois enfants.

Cette malade jusque-là très bien réglée (règles de 4 jours, indolores et régulières) a, depuis le mois de juin 1933 des irrégularités : les règles viennent en avance, s'arrêtent au bout de 2 jours pour reprendre ensuite, ont sauté un mois, et surtout, depuis 2 mois, s'accompagnent d'une crise douloureuse d'une violence extrême : cette crise, qui survient dès les premières gouttes de l'écoulement sanguin, revêt les caractères des coliques utérines, dure 7 ou 8 heures, n'est calmée par aucun analgésique.

L'histoire de la malade évoque la possibilité d'un polype intra-utérin.

L'examen gynécologique montre un utérus un peu gros de multipare, mais sans irrégularités, les deux culs-de-sac sont légèrement douloureux et peu souples (peut-être salpingite ancienne ?) ; on ne perçoit pas les ovaires.

Au spéculum, col absolument normal.

En résumé, rien ne vient corroborer sûrement le diagnostic de polype. Devant les hésitations que l'on éprouve à faire subir à cette femme un lipiodol intra-utérin, ou même un curettage, on décide de soumettre la malade à un traitement d'essai par l'insuline. Trois injections de 20 unités d'insuline à 2 jours de distance sont pratiquées avant la date présumée des règles. Celles-ci surviennent avec 2 jours d'avance (au lieu du retard qui était habituel depuis 2 ou 3 mois) et surtout, sont absolument indolores, d'abondance moyenne, de durée moyenne. Néanmoins, comme le mois précédent, après le 1^{er} jour, arrêt de 24 heures dans l'écoulement, puis reprise normale.

Résultat maintenu : règles régulières, indolores depuis 4 mois.

Nous avons l'impression que chez cette malade le résultat positif obtenu par l'injection d'insuline sur les douleurs menstruelles, permet d'éliminer presque à coup sûr un polype intra-utérin, évitant ainsi à la malade le lipiodol ou le curettage.

Nous nous proposons de suivre attentivement cette malade, mais les résultats obtenus dès les 1^{res} injections d'insuline, nous portent à croire qu'il s'agissait d'un trouble purement fonctionnel, lié peut-être à une ménopause précoce.

OBS. 32. — M^{me} Se..., 27 ans. *Règles douloureuses, crise inter-menstruelle. Rétroversion et hydro-salpinx.*

Cette malade bien réglée jusqu'à son mariage. Elle présente depuis son accouchement des pertes blanches abondantes, des douleurs lombaires et surtout : une période extrêmement douloureuse entre le 10^e et le 15^e jour de l'inter-menstruum. Les règles sont elles-mêmes extrêmement pénibles.

Examen gynécologique : Utérus en rétroversion, fixé par une masse annexielle droite, irrégulière, d'apparence kystique. Au spéculum métrite cervicale importante.

Le diagnostic clinique est : rétroversion avec salpingite kystique droite d'origine gonococcique.

On essaye un traitement par l'insuline : 20 unités 2 fois par semaine dans l'inter-menstruum et 20 unités les 2 premiers jours des règles. Malgré ce traitement, poursuivi 2 mois, on ne note aucune amélioration ni sur la crise douloureuse inter-menstruelle ni sur la dysménorrhée (pourtant les règles ont été légèrement diminuées d'abondance). Une intervention chirurgicale ultérieure a confirmé le diagnostic, et a complètement guéri la malade qui ne présente plus aucun phénomène douloureux.

OBS. 33. — M^{me} Bou..., 30 ans. *Crise d'ovulation : rétroversion.*

Cette malade est bien réglée, sans douleurs, règles d'abondance moyenne mais présente depuis 2 ans environ, une crise douloureuse entre le 12^e et le 14^e jour de l'inter-menstruum accompagnée d'un petit écoulement sanguin. Dysparéunie depuis la même époque.

A l'examen on constate une rétroversion après rétroflexion, qui aurait déjà été constatée il y a une dizaine d'années (?).

Traitement : Insuline 2 fois par semaine, 10 unités.

Malgré l'amélioration de l'état général, qu'aurait donnée l'insuline, celle-ci n'a absolument pas agi, ni sur la crise d'ovulation, ni sur la dysparéunie. Les règles restent de même abondance (retard de 2 j.). Le traitement a néanmoins été continué 2 mois sans résultat autre qu'une reprise du poids et de l'appétit.

OBS. 34. — M^{me} Vat..., 45 ans. *Dysménorrhée, liée vraisemblablement à des troubles congestifs.*

Cette malade, grande multipare (6 grossesses), présente des règles progressivement désagréables, de mois en mois, très abondantes (8 jours).

A l'examen gynécologique on constate une grosse déchirure péri-néale, des tissus en très mauvais état, très congestionnés, un utérus gros et descendu, un col adénomateux.

L'insuline qui a été faite pendant 1 mois, 2 fois par semaine, 20 unités, n'a amené aucune amélioration.

Par contre, cette malade a été considérablement améliorée par un traitement décongestif : hamamélis, hydrastis, quinine à petite dose.

OBS. 35. — M^{me} Wei..., 25 ans. *Dysménorrhée et crise d'ovulation liées à kyste de l'ovaire ou endométriome*. Pas d'enfants.

Cette jeune femme présente depuis 5 ou 6 ans des règles extrêmement douloureuses, et une crise inter-menstruelle très violente. Elle a été opérée 2 fois sur le diagnostic d'appendicite puis de grossesse extra-utérine, et il a été procédé à une salpingostomie droite ; à la 2^e intervention : on aurait constaté un fibrome (?) de l'ovaire. Actuellement, à l'examen gynécologique on note, en l'absence de tout phénomène inflammatoire (pas de rapports depuis 6 ans) : un utérus infantile en antéversion, et à gauche une petite masse kystique, irrégulière, très douloureuse.

Lors d'examens ultérieurs on a pu noter que cette masse kystique gauche changeait de volume suivant la période de l'inter-menstruum. Presque inexistante dans les 10 premiers jours, elle augmente de volume dès qu'apparaît la crise douloureuse inter-menstruelle, diminue ensuite, puis augmente à l'approche des règles.

Traitement : Insuline, 3 fois par semaine, 20 unités pendant 2 mois 1/2.

Résultat : Absolument nul.

1^o Aucun effet sur les douleurs.

2^o Aucun effet sur les règles (abondance et durée inchangées).

Par contre, un traitement antérieur par la folliculine aurait amené une sédation des phénomènes douloureux, mais retardé considérablement les règles.

L'insuline a constitué ici encore un véritable traitement d'essai. Son absence complète d'action nous porte à croire qu'il s'agit peut-être d'un endométriose. En tout cas, nous n'avons aucun scrupule après cet échec, à proposer à la malade une 3^e intervention chirurgicale.

OBS. 36. — M^{me} Lec..., 27 ans. *Dysménorrhée et crise d'ovulation.*

Cette malade présente des règles douloureuses depuis la puberté. Améliorée provisoirement après son mariage, ses règles sont devenues de nouveau douloureuses après une crise de salpingite. Depuis cette époque elle présente en outre une crise inter-menstruelle, très douloureuse, s'accompagnant de pertes blanches abondantes.

Ses règles durent 4 jours abondantes, puis traînent ensuite pendant 5 ou 6 jours (jeune fille, ses règles étaient très abondantes).

A l'examen gynécologique, on note un petit utérus en antéversion avec une salpingite gauche probablement kystique.

Traitement : Insuline, 10 unités, 3 fois par semaine, pendant 2 mois.

Résultat : 1^o Guérison complète de la crise douloureuse menstruelle, qui était très violente.

2^o Persistance de la crise inter-menstruelle.

3^o Règles moins abondantes pendant les 4 premiers jours, mais persistantes d'un écoulement noirâtre pendant 3 ou 4 jours.

OBS. 37. — M^{me} Mac..., 25 ans. *Crise d'ovulation et dysménorrhée.*

Cette observation est calquée sur l'observation précédente mais ici la crise d'ovulation s'accompagnait d'un écoulement sanguin durant quelques heures.

Traitement : Insuline, 10 unités, 2 fois par semaine et 20 unités les premiers jours des règles.

Résultat : Guérison d'une dysménorrhée remontant à la puberté, mais aucun effet sur la crise d'ovulation : les règles de moyenne abondance sont inchangées. Résultat maintenu depuis 6 mois.

OBS. 38. — M^{lle} Sor..., 27 ans. *Aménorrhée.*

Malade irrégulièrement et pauvrement réglée : règles durant 2 jours, sautant fréquemment un mois. Cette fois-ci aménorrhée de 4 mois.

Examen gynécologique absolument négatif. Utérus infantile.

Traitement : Insuline, 10 unités tous les 2 jours pendant 15 jours sans aucun résultat.

Dans la suite à la 4^e injection d'antélobine, les règles sont revenues normalement.

OBS. 39. — M^{lle} Chom..., 33 ans. *Aménorrhée*.

Règles progressivement décroissantes, aménorrhée complète depuis 3 mois. Malade obèse, bréviligne.

Examen gynécologique : Utérus infantile ; gros ovaires douloureux.

Traitement : Insuline, 10 unités tous les 2 jours pendant 3 semaines, aucun résultat. Malade ultérieurement améliorée par folliculine-thyroïde.

OBS. 40. — M^{lle} La..., 23 ans. *Olimégonorrhée progressive et dysménorrhée*.

Cette jeune fille, vierge, présente des règles progressivement décroissantes depuis plusieurs années. Ses règles qui durent un jour à peine sont pourtant extrêmement douloureuses. Cette malade, qui a déjà été traitée sans succès par l'antélobine, le progynon, etc..., est soumise à l'insuline. 20 unités 3 fois par semaine. Les règles ne surviennent pas à la date habituelle. On continue le traitement, mais les règles qui reviennent au bout de 2 mois sont encore moins abondantes et aussi douloureuses. Néanmoins, l'insuline a eu un effet remarquable sur l'état général de cette malade (engraissement de plusieurs kilos).

En outre il faut noter que cette malade, dont la dysménorrhée est rebelle à tous les traitements, présente une infection coli-bacillaire certaine.

OBS. 41. — M^{lle} Laf..., 25 ans. *Ménorragies coïncidant avec angiomatose hémorragique* (Maladie d'Osler).

Chez une jeune fille de 25 ans, qui avait présenté déjà une hémorragie génitale, une hémorragie rectale et des épistaxis, nous avons institué un traitement insulinique contre des ménorragies datant de la puberté (règles de 10 jours, extrêmement abondantes).

Traitement : Insuline, 15 unités 2 fois par semaine, et les deux premiers jours des règles.

Résultat : Diminution d'abondance des règles, et légère diminution de durée (9 jours). Amélioration fonctionnelle évidente.

OBS. 42. — M^e Mer..., 46 ans, 2 enfants. *Métrorragies néoplasiques.*

Vient consulter pour règles très abondantes depuis 3 mois (14 jours) et survenant tous les 21 jours depuis la même époque. Cette malade avait présenté, il y a 5 ans, un polype intra-cervical qui avait été enlevé.

A l'examen, utérus et paramètre normaux.

Polype muqueux intra-cervical. On enlève ce polype pour biopsie.

Les règles survenant le lendemain, on pratique les 3 premiers jours une injection quotidienne de 20 unités d'insuline : le résultat est absolument nul et les règles sont inchangées.

Quelques jours après, la biopsie apprenait qu'il s'agissait d'un polype en voie de dégénérescence.

OBS. 43. — M^e War..., 48 ans. 3 enfants. *Métrorragies de la ménopause.*

Vient consulter pour ménorragies sans troubles du rythme ovarien, mais extrêmement abondantes et prolongées (12 jours).

A l'examen, utérus gros et irrégulier avec une bosselure sur la face antérieure ; cul-de-sac gauche très empâté. L'examen est rendu difficile par l'obésité de la malade, et il est difficile de préciser exactement les lésions auxquelles on a affaire.

Injection de 20 unités d'insuline les 3 premiers jours des règles : les règles sont considérablement diminuées d'abondance et durent seulement 8 jours.

TROISIÈME PARTIE

Discussion des observations.

Introduction.

Les malades dont nous venons de donner les observations, ont été choisies, examinées et traitées avec le double souci d'enrichir la gynécologie d'une nouvelle thérapeutique et celui d'éclaircir, s'il se peut, les rapports physiologiques de l'ovaire et de l'insuline.

Rapidement, s'est affirmée pour nous la conviction que l'insuline, substance remarquablement active sur la fonction ovarienne, devait occuper une place de premier plan dans la thérapeutique gynécologique.

Dans cet esprit, nous l'avons systématiquement employée dans tous les troubles fonctionnels de l'appareil génital féminin. En outre, nous avons essayé de varier, non seulement les indications, mais aussi la manière de l'employer, jour, dose, etc.

Nous nous proposons dans la troisième partie de ce travail de commenter et de discuter les observations que nous avons pu faire et d'envisager les conclusions qu'il convient d'en tirer. Nous avons classé ces observations en plusieurs groupes, qui ne répondent ni à une classification étiologique, ni à une classification clinique rigoureuse, mais à une division commode de nos malades suivant les différents aspects cliniques les plus fréquemment rencontrés.

Nous étudierons :

- 1^o l'action de l'insuline sur les règles normales ;
 - 2^o l'action de l'insuline sur l'aménorrhée ;
 - 3^o l'action de l'insuline sur les troubles hémorragiques de la menstruation ;
 - 4^o l'action de l'insuline sur les phénomènes douloureux.
-

Action de l'insuline sur les règles normales.

Avant d'aborder l'action de l'insuline dans les troubles de la menstruation, il nous a paru utile d'exposer les quelques remarques que nous avons pu faire sur la manière dont elle agissait sur les règles normales.

Nous avons systématiquement soumis à l'insuline deux malades.

Observations 21 et 22.

L'une d'elles (obs. 21) présentait une annexite bilatérale ancienne, l'autre (obs. 22) aucune lésion gynécologique.

En outre, nous avons pu observer l'effet de l'insuline sur des malades dont les règles étaient normales mais qui présentaient par ailleurs, soit des crises inter-menstruelles soit des lésions annexielles (obs. 8, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 35, 37).

De ces observations nous pouvons tirer les constatations suivantes :

1° *L'insuline n'exerce le plus souvent aucune action sur les règles normales* (nous entendons par règles normales les règles d'abondance moyenne de 3 à 5 jours de durée).

C'est le cas des observations 27, 33, 37 par exemple et surtout 21, 22. Pourtant, chez ces deux dernières malades le traitement a été suivi d'une façon différente et suivant les deux modes qui nous donnent par ailleurs les meilleurs résultats.

En résumé, chez ces malades, le traitement n'a influé :
ni sur l'abondance,
ni sur la durée,
ni sur le rythme des règles.

2° L'insuline exerce parfois une action sur des règles quasi-normales. Dans ce cas chez aucune de nos malades cette action ne s'est produite dans le sens d'une augmentation d'abondance ou de durée des règles. Au contraire, les modifications ont toujours consisté en une diminution d'abondance ou de durée. Exemple : observation 32 : l'insuline n'a aucune action sur la dysménorrhée et sur la crise inter-menstruelle, mais diminue légèrement l'abondance des règles.

3° Chez beaucoup de malades, nous avons remarqué que *l'insuline retardait les règles*. Néanmoins, ceci n'a rien de constant et nous avons pu constater que certains rythmes menstruels restaient inchangés, ou même que les règles survenaient avec une avance d'un jour ou deux.

De ces différentes constatations, nous pensons que l'on est en droit de conclure :

a) Que l'insuline n'agit sûrement pas à la façon d'un hémostatique non spécifique, puisque son action est pour ainsi dire inexistante dans les règles normales. Autrement dit, ainsi que le prouvaient les constatations expérimentales faites sur les animaux, nous sommes en droit d'affirmer que l'action de l'insuline est bien une action d'origine endocrinienne, et non médicamenteuse.

b) L'action de l'insuline sur l'ovaire semble être une action régulatrice. En effet, inactive lorsque l'activité ovarienne est normale, l'insuline tend à régulariser les règles anormales.

c) Cette action régulatrice semble s'effectuer plus constamment dans le sens freinateur.

Action de l'insuline dans l'aménorrhée.

Si nous examinons maintenant les résultats que nous avons obtenus dans trois cas d'aménorrhée (obs. 38,39, 40), nous constatons : 1^o que nous n'avons enregistré que des échecs ; 2^o que ces constatations semblent compléter celles que nous avons cru pouvoir faire au sujet des règles normales.

Dans l'observation 40, que l'on peut rapprocher de l'observation 35 il s'agit moins d'une aménorrhée que d'une oligoménorrhée. Or, *malgré l'excellent résultat que donna l'insuline sur l'état général*, l'insuline ne changea rien aux règles (nous reparlerons de cette obs. 35 à propos de la dysménorrhée, qui, elle non plus, ne bénéficia pas de l'insuline).

Dans l'observation 39, une aménorrhée rebelle à l'insuline fut guérie ensuite par un traitement de folliculine-thyroïde.

Dans l'observation 38, c'est l'antélobine qui eut raison de l'aménorrhée.

Nous avons plusieurs fois noté cet antagonisme thérapeutique entre l'insuline d'une part, et la folliculine ou l'antélobine d'autre part. Nous savons qu'il est dangereux de parler d'antagonisme en matière d'endocrinologie, où seuls semblent devoir être mis en cause des mécanismes régulateurs, aussi nous gardons-nous d'extraire de cette remarque aucune conclusion théorique.

Nous avons tenu à placer en tête de ce chapitre les constatations que nous avons pu faire sur les règles anormales et les aménorrhées car elles nous ont permis de prévoir quelques-unes des conclusions qui vont se dégager avec plus de netteté du chapitre suivant.

Action de l'insuline sur les troubles hémorragiques de la menstruation.

Nous diviserons en 3 groupes les malades que nous avons traitées pour des troubles hémorragiques.

1^{er} Groupe : *Hémorragies d'apparence fonctionnelle*, c'est-à-dire hémorragies que l'examen gynécologique ne nous a permis de rattacher à aucune lésion macroscopique.

2^e Groupe : *Hémorragies accompagnées de lésions de l'appareil génital*.

3^e Groupe : *Métrorragies de la ménopause*.

Dans les 2 premiers groupes se classent les hémorragies génitales chez les jeunes filles et chez les femmes au cours de la période active de leur vie génitale.

Dans le 3^e groupe nous avons réuni les hémorragies de la ménopause qui réalisent une entité clinique assez particulière, tant au point de vue clinique que pathogénique, pour devoir être étudiées dans un chapitre spécial.

Encore une fois, il ne s'agit nullement d'une classification mais d'une simple division de nos malades, qui nous permet un exposé plus clair des résultats que nous avons obtenus.

Action de l'insuline dans les hémorragies fonctionnelles des jeunes filles et des femmes jeunes.

Nous allons passer en revue les observations que nous avons pu faire sur les ménorragies et les métrorragies des jeunes filles et des femmes, dans tous les cas où l'examen

gynécologique le plus minutieux ne nous permit de découvrir aucune lésion macroscopique (ce qui ne veut pas dire que ces hémorragies dites fonctionnelles ne dépendent pas de certaines lésions anatomiques, que certains des auteurs s'attachent d'ailleurs à rechercher).

D'une façon assez arbitraire, nous avons exclu de ce groupe les malades qui présentaient à l'examen soit des signes dont l'importance est difficile à préciser (gros ovaire uni ou bilatéraux plus ou moins douloureux) soit des lésions ne présentant à première vue que peu de rapports avec les hémorragies, salpingites d'apparition récente, lésions péri-néales, métrites, etc.

Nous retrouverons ces malades au chapitre suivant et nous réunirons les conclusions auxquelles elles nous ont permis d'arriver avec celles du présent chapitre.

Pour le moment nous nous proposons d'examiner les observations suivantes dont voici le résumé :

OBS. 1 : Règles régulières, très abondantes, 10 à 12 jours, depuis la puberté.

L'insuline ramène les règles à abondance moyenne, durée 6 jours.

OBS. 3 : Règles régulières, très abondantes, 8 à 10 jours, depuis la puberté. L'insuline ramène les règles à abondance moyenne, durée 4 jours.

OBS. 4 : Règles régulières, très abondantes 12 à 15 jours, depuis la puberté. L'insuline les ramène à abondance moyenne durée 6 jours.

OBS. 5 : Règles régulières, très abondantes, 10 jours, depuis la puberté. L'insuline les ramène à abondance moyenne, durée 4 jours.

OBS. 9 : Règles absolument irrégulières, arrêt de 3 à 6 mois suivi de métrorragies très abondantes. Résultat partiel par l'insuline sur l'abondance et la durée mais rythme régularisé.

OBS. 11 : Métrorragie d'apparition récente après ingestion d'ovaire. Arrêt par l'insuline au bout de 12 jours.

OBS. 23 : Règles régulières, très abondantes, 8 à 10 jours, douloureuses, depuis la puberté. L'insuline fait disparaître la dysménorrhée, régularise les règles, les ramène à une abondance moyenne, durée 6 jours.

OBS. 24 : Règles régulières, très abondantes, 6 à 7 jours, douloureuses, depuis la puberté. Résultat acquis au 2^e mois, disparition de la dysménorrhée, règles de 3 jours.

Un premier coup d'œil nous permet de voir que *toutes les malades ont bénéficié du traitement*, et que l'insuline est venue à bout de toutes les hémorragies dites fonctionnelles. Si nous reprenons en détail ces observations voici les constatations que nous pouvons en déduire.

Il nous faut d'abord remarquer que, parmi ces malades, certaines présentaient un rythme menstruel normal, que chez d'autres il existait quelques petites irrégularités, et que chez d'autres encore les hémorragies survenaient en dehors des règles. Il en est, enfin, chez qui le rythme menstruel (obs. 6) était complètement perturbé. Il serait artificiel de diviser ces hémorragies en ménorragies et métrorragies, ces deux types présentant des types intermédiaires, ou évoluant l'un vers l'autre. Mais nous croyons commode d'examiner séparément :

- A) Les cas où le rythme menstruel est conservé.
- B) Ceux où le rythme est perturbé.

A. — CAS OU LE RYTHME MENSTRUEL EST CONSERVÉ.

S'il est bien certain que tout trouble du rythme menstruel implique une participation ovarienne (COTTE), néanmoins, il ne faut pas exagérer cette affirmation et refuser systématiquement aux hyperménorrhées le bénéfice d'une théra-

peutique ovarienne, comme l'a fait CONDAMIN, lorsqu'il posait les indications de l'insuline.

Certaines femmes, présentent depuis la puberté des règles hémorragiques mais parfaitement régulières. Or, l'action de l'insuline que nous avons constatée maintes fois dans des cas semblables, nous incite à croire qu'il s'agit bien souvent de troubles purement ovariens, à l'exclusion plus ou moins complète des troubles sanguins ou autres.

Voici donc une première constatation :

Chez des jeunes filles ou des jeunes femmes présentant depuis la puberté des règles régulières mais très abondantes et de longue durée, l'insuline ramène les règles à une abondance et à une durée normales.

C'est le cas des observations 1, 3, 4, 5, 17 et 18.

Chez ces malades nous nous sommes attachée à rechercher :

1^o *Des stigmates d'hémogénie*, car il est possible que ce facteur joue un rôle important dans les ménorragies. Nous n'avons jamais rien retrouvé dans ce sens chez nos malades, mais nous pensons que dans le cas où l'on observerait un échec à l'insuline que rien d'autre n'expliquerait, c'est de ce côté qu'il conviendrait de pousser l'examen.

2^o *Le type endocrinien*. — Nous avons recherché si ces malades répondaient toujours aux mêmes types endocriniens. La plupart d'entre elles réalisaient d'une façon parfaite le type hyper-ovarien de Pende : longiligne, aux hanches étroites et aux seins lourds. Néanmoins, nous avons eu des succès semblables chez des brévilignes grasses.

Dans certains cas, on notait des signes évidents d'hyperthyroïdie, dans d'autres d'hypo-thyroïdie. De même, nous avons noté indifféremment des signes manifestes d'hyper-vagotonie ou d'hyper-sympathicotonie. A ce sujet, rappelons que l'observation 3 nous a permis de nous rendre compte de l'insuccès de la vagotonie chez une malade ultérieurement guérie par l'insuline. Chez cette malade, des signes

évidents d'hyper-sympathicotonie nous avaient incitée à essayer cette substance qui ne nous donna aucun résultat.

3^o Enfin, nous avons dosé la glycémie de quelques-unes de nos malades, elle était normale. Nous n'avons pu poursuivre aussi loin que nous l'aurions voulu cette étude, et nous pensons notamment, qu'il serait intéressant d'étudier chez ces malade la courbe d'hyperglycémie provoquée. Néanmoins, rien ne nous permet de penser que l'on puisse déceler un trouble quelconque de ce côté.

Deuxième constatation : Les résultats obtenus par l'insuline ne semblent pas dépendre de la date de l'inter-menstruum, où sont faites les injections.

En effet, dans les observations 1 et 3, 17 et 18, les injections d'insuline furent faites à la dose de 15 à 20 unités deux ou trois fois par semaine pendant tout l'inter-menstruum : elles furent arrêtées au moment des règles. Le résultat est excellent. Au contraire, dans les observations 4 et 5, l'injection d'insuline fut faite les 2 ou les 3 premiers jours des règles : le résultat est exactement le même.

D'autre part, certaines malades ayant été examinées pour la première fois très près de leur règles, n'ont reçu de ce fait que de très faibles doses d'insuline, ce qui n'empêcha pas que les résultats furent remarquables.

Si nous rapprochons ces constatations des différents auteurs, nous voyons que règne la même incertitude quant à la technique et aux doses : toutes sont employées, toutes donnent des résultats.

Les Allemands emploient de très grosses doses quotidiennes dans l'inter-menstruum ou pendant les règles. Cette emploi des doses moins fortes et de préférence entre les règles. CON-DAMIN préconise les injections juste avant les règles.

Pour nous, nous sommes arrivée à la conclusion suivante :

Puisque toutes les techniques semblent se valoir, il est préférable d'employer la plus simple, c'est-à-dire :

1^o Des doses moyennes, toujours bien supportées et paraissant suffisantes, de 15 à 20 unités.

2^o Le moins d'injections possibles. C'est pourquoi nous préférons dans les cas de ménorragies, employer la technique suivante, qui a, en outre, l'avantage de permettre une surveillance plus immédiate des résultats. Elle consiste à faire une injection de 20 unités le 1^{er} jour des règles, une 2^e de 15 à 20 unités le 2^e jour des règles, suivie d'une 3^e le jour suivant au cas où l'hémorragie ne serait pas manifestement diminuée d'abondance.

Nous avons expérimenté récemment cette méthode chez de nombreuses malades (les observations de celles-ci n'ont pu prendre place ici en raison du peu de recul que nous avons pour les interpréter), et les résultats ont été très satisfaisants.

Nous sommes en droit de conclure que dans le cas de règles très abondantes et très prolongées, quoique à peu près régulières, le *résultat est toujours obtenu*. Dès la 1^{re} injection les règles sont manifestement diminuées d'abondance, et la 3^e se montre rarement nécessaire.

Persistance des résultats. — La plupart de nos malades ont été soignées deux mois. Elles ont été suivies ensuite les mois suivants et les résultats persistaient. Certaines ont été suivies jusqu'à un an, avec persistance des résultats obtenus par le traitement. Il va de soi que ces traitements sont purement empiriques, et que nous ignorons combien de temps exactement peuvent se maintenir les résultats obtenus.

Nous savons, et c'est là l'essentiel, qu'ils sont capables de persister après l'arrêt du traitement.

* * *

Avantages du traitement. — Enfin, nous voudrions insister sur un dernier point : c'est l'intérêt du traitement des

ménorragies habituelles de la jeune fille et de la jeune femme. Mis à part les cas de dysménorrhée, certaines des femmes que nous avons traitées ne présentaient qu'un seul trouble : des règles trop abondantes. Il s'agit là d'un fait presque physiologique, d'observation très courante. Bien souvent, à ces femmes qui se plaignent d'être abondamment réglées, il n'a été conseillé que le repos au lit et les injections chaudes. Les injections chaudes ne changent pas grand'chose à l'affaire et le repos au lit est un luxe que peu de femmes peuvent se permettre.

Pourtant ces ménorragies méritent mieux qu'un dédain tout masculin pour les « misères féminines » : Une de nos malades, observation 1, présentait à chaque période menstruelle un amaigrissement de 2 kilos ainsi qu'une fatigue et une lassitude qui ne cédaient qu'à l'approche des nouvelles règles justement redoutées.

Cette fatigue, cette asthénie qui accompagnent et suivent ces hémorragies, peuvent prendre des proportions véritablement inquiétantes. L'une de nos malade (obs. 4) s'était vue proposée, à 24 ans, une castration par rayons X : chacune de ses périodes menstruelles constituait une véritable hémorragie, dont rien, pas même le repos, ne pouvait venir à bout, et qui s'accompagnait de lipothymies et de syncopes.

Sans être si dramatiques, il est certain que ces hémorragies constituent pour beaucoup de femmes une série d'ennuis et une gêne qui en font une véritable infirmité. L'insuline, si l'on l'applique comme nous venons de le proposer, constitue un traitement facile, simple et durable de ces ménorragies.

Elle débarrasse d'une infirmité pénible *les malades, tout en leur permettant de continuer une vie normale.*

B. — CAS OU LE RYTHME OVARIEN EST PERTURBÉ.

Les malades que nous venons de passer en revue, avaient un rythme ovarien tout à fait normal, ou très légèrement perturbé (retard ou avance de quelques jours).

Voici maintenant les résultats que nous avons observés dans les cas où le *rythme ovarien est perturbé*.

La plupart de ces malades seront examinées au chapitre suivant car il est assez rare que ces métrorragies ne s'accompagnent pas de quelques signes à l'examen.

Pourtant deux de ces malades peuvent être retenues ici.

OBS. 9 : Cette malade présentait depuis la puberté des alternatives d'aménorrhées et de métrorragies profuses. Le traitement commencé au cours d'une période d'aménorrhée et suivie de deux périodes menstruelles à peu près régulières, mais abondantes, cette malade qui présentait des stigmates d'hérédosyphilis, a été ensuite réglée d'une façon parfaite grâce à un traitement combiné insuline et sirop de Gibert.

OBS. 11 : Métrorragies survenant après injection d'extraits d'ovaire. L'insuline les a arrêtées en 2 jours. Le traitement a été continué un mois et les règles sont depuis lors absolument normales.

Ainsi, dans ces 2 cas, l'insuline a permis non seulement de diminuer les ménorragies, mais encore de régulariser un rythme ovarien, absolument perturbé.

Dire que l'insuline est capable de régulariser les règles, c'est dire qu'elle agit sur l'activité folliculaire de l'ovaire.

Les deux observations que nous venons de citer en sont un premier exemple et nous en trouverons bien d'autres dans les chapitres suivants. C'est une preuve cruciale de l'action de l'insuline sur l'activité physiologique de l'ovaire et il n'est pas besoin d'insister sur toute son importance.

Action de l'insuline dans les hémorragies accompagnées de lésions de l'appareil génital.

Voici le résumé des observations concernant ce sujet :

OBS. 2 : Annexite bilatérale probablement bacillaire, ménorragies (12 à 13 jours). L'insuline ramène les règles à 8 jours.

OBS. 6 : Ménorragies depuis la puberté. Métrite du col et du corps. Les règles sont régularisées et considérablement diminuées mais il persiste un petit écoulement noirâtre, post-menstruel.

OBS. 7 : Ménorragies avec salpingite. Résultat partiel obtenu par l'insuline sur les ménorragies ; complété ensuite par un traitement de la salpingite.

OBS. 8 : Ménorragies et métrorragies après accouchements, s'accompagnant de métrite et de lésions importantes des tissus mou du paramètre et de l'utérus. L'insuline ne donne aucun résultat.

OBS. 10 : Métrorragies datant d'un mois liées vraisemblablement à un kyste lutéinique. Guérison complète par l'insuline.

OBS. 12 : Métrorragies dues à un polype fibreux non diagnostiqué. Aucune action par l'insuline.

OBS. 25 : Métrorragies et dysménorrhées, ovarite scléro-kystique, guérison par l'insuline.

OBS. 34 : Ménorragies et dysménorrhée s'accompagnant de troubles congestifs. Echec de l'insuline.

OBS. 41 : Ménorragies. Maladie d'Osler. Diminution considérable des ménorragies.

De ces différentes observations nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1^o L'INSULINE EST LE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE
DES MÉTRORRAGIES AVEC LÉSIONS OVARIENNES.

Ce chapitre constitue un complément à celui où nous avons envisagé l'action de l'insuline dans les métrorragies fonctionnelles, et il en confirme les conclusions. Nous avons tenu à isoler des hémorragies strictement fonctionnelles un

groupe de malades où l'examen mettait en évidence des lésions ovariennes : il nous paraissait logique de réunir ces malades à celles qui étaient atteintes de lésions diverses de l'appareil génital (salpingites par exemple) avec lesquelles elles offraient une parenté clinique d'aspect.

C'est ainsi que nous voudrions insister tout particulièrement sur l'*observation* 10 et l'*observation* 25 : ces deux malades présentaient des métrorragies d'apparition récente. Leur association avec un retard de règles et une petite masse annexielle avaient fait craindre chez toutes deux une grossesse extra-utérine. Il est fréquent, en effet, que de telles malades soient, et même à plusieurs reprises, « accusées de grossesses extra-utérines », suivant l'expression de VIGNES. Il s'agissait donc de malades dont l'intérêt premier était une difficulté évidente de diagnostic. Mais il n'est pas que cette difficulté de diagnostic qui signale ces malades à l'attention, mais aussi la difficulté de leur traitement. En fait, les métrorragies ovariennes ne relevaient jusqu'alors d'aucune thérapeutique spécifique. Aussi, lorsque l'importance et la répétition de ces hémorragies rendaient la situation difficile, c'est à la castration radiothérapique ou chirurgicale que certains se décidaient à avoir recours. Il est inutile d'insister sur la gravité d'une telle éventualité chez des jeunes femmes ou des jeunes filles, surtout lorsqu'une intervention aussi mutilante ne reconnaît comme indication qu'un trouble purement fonctionnel.

Deux de nos malades (obs. 4 et 10) s'étaient vues proposer un tel traitement alors que quelques injections d'insuline ont eu raison de leurs métrorragies. Nous ne saurions mieux faire, pour conclure, que de citer CORTE (troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme) :

« Depuis que je connais cette méthode, je n'ai plus recours à d'autres moyens thérapeutiques. »

« Chez les jeunes filles et les jeunes femmes atteintes de métrorragies je n'ai jamais été amené à enlever la matrice ou à faire la castration sèche par les Rayons X et j'ai toujours eu raison des hémorragies par l'insuline... »

2° L'INSULINE EST UN TRAITEMENT D'ÉPREUVE.

Puisque l'insuline agit sur l'activité ovarienne et n'agit que sur elle, on peut demander à cette substance d'aider à la discrimination étiologique de certaines métrorragies. Il s'agit d'ailleurs de cas souvent difficiles ou impossibles à rattacher à leur véritable cause. A cet égard, l'observation 10 est particulièrement instructive : il s'agissait de métrorragies d'apparition récente chez une jeune fille indemne de toute lésion gynécologique, qui pouvaient à première vue être symptomatiques d'une lésion ovarienne possible. Pour nous, l'échec de l'insuline dans un cas semblable indique d'une manière formelle que l'ovaire n'est pas en cause, et, par conséquent, qu'il serait illogique de poursuivre une thérapeutique ovarienne (rayons X ou radium, par exemple) avant de chercher, en l'absence d'une cause générale, la cause utérine, locale, de ces métrorragies. En l'occurrence, il s'agissait d'un polype fibreux intra-utérin qui a pu être enlevé par curettage. Dans le même ordre d'idées, nous pensons que dans de pareilles circonstances, avant de soumettre une malade à des manœuvres intra-utérines, lipiodol ou curettage, il est indispensable de s'assurer si l'ovaire n'est pas en cause en instituant un traitement d'essai par l'insuline.

Chez certaines malades, où il y eut un échec du traitement à l'insuline, il s'agissait de cas cliniques où il pouvait être difficile devant des lésions assez complexes de démêler la part du facteur ovarien. L'insuccès de l'insuline nous a appris quelle part revenait dans beaucoup de ménorragies et de métrorragies à des troubles mécaniques : troubles congestifs, tissulaires, veineux, etc..., à l'exclusion de troubles endocriniens, trop souvent incriminés. Ainsi en a-t-il été dans l'observation 8, où les hémorragies succédaient à plusieurs accouchements et dans l'observation 28, où une amélioration fut ultérieurement obtenue par un traitement simplement décongestif.

En conclusion, l'insuline constitue en cas de métrorragies d'origine inconnue, un véritable traitement d'épreuve. COTTE a maintes fois insisté sur ce point : si l'insuline échoue, dit-il, c'est que l'ovaire n'est pas en cause.

3^o L'INSULINE EST UN TRAITEMENT ADJUVANT
OU UN TRAITEMENT DE BASE DANS DES MÉTRORRAGIES
D'ORIGINES DIVERSES.

L'insuline, avons-nous dit précédemment, est un véritable traitement d'épreuve qui permet, lorsqu'il échoue, d'affirmer que l'ovaire n'est pas en cause. Or, au cours des traitements que nous avons entrepris, nous avons été amené à faire deux constatations qui complètent cette assertion.

1^o L'insuline peut être considérée comme un traitement adjuvant dans certaines métrorragies fonctionnelles où on relève un facteur étiologique indépendant du facteur ovarien proprement dit. Dans l'observation 9 les ménorragies étaient sans doute favorisées par une hérédosyphilis fort nette (KREIS); Dans l'observation 41, par une maladie d'Osler familiale. Néanmoins, l'insuline a eu un effet partiel mais assez important. De même, dans l'observation 15, la malade était porteuse d'une cardiopathie ce qui n'a pas empêché qu'elle ne fût améliorée par l'insuline.

Dans le même ordre d'idées certaines de nos malades étaient vraisemblablement des thyroïdiennes et un double traitement, insuline-thyroïde, a été nécessaire.

2^o On a pu voir dans nos observations que nous avons soumises à l'insuline des malades atteintes de lésions inflammatoires et infectieuses des annexes. Chez certaines (obs. 2, 6, 26) ménorragies et métrorragies étaient antérieures aux atteintes infectieuses, mais chez d'autres elles étaient contemporaines ou postérieures. Nous ne voulons pas soulever ici la question de l'explication de ces troubles hémorragiques au cours de lésions infectieuses. Nous voulons simplement

indiquer que chez cette catégorie de malades l'insuline a été un complément utile au traitement anti-infectieux.

En effet, l'insuline a permis de diminuer les pertes hémorragiques qui constituaient toujours chez ces malades des périodes critiques et aggravantes ; ainsi on a peut-être permis une meilleure action du traitement anti-infectieux ultérieur. Peut-être est-il permis de dire que l'insuline réalise une véritable mise en repos de l'ovaire, sans doute souhaitable chez ces malades.

Chez la malade n° 6, il semble, d'ailleurs, que l'on ait assisté à une véritable dissociation des signes fonctionnels et des signes infectieux : les règles diminuaient d'abondance mais l'écoulement post-menstruel, d'origine métritique, persistait.

Chez les malades 5 et 13, bien que les métrorragies soient apparues en même temps que les lésions infectieuses, elle ont été considérablement améliorées par l'insuline.

De tout ceci nous déduirons les conclusions suivantes :

L'insuline, grâce à l'action qu'elle exerce sur l'ovaire, peut jouer un rôle important dans toutes les métrorragies :

1° soit qu'elle soit associée à une autre thérapeutique, endocrinienne ou anti-infectieuse, par exemple ;

2° soit qu'elle constitue une thérapeutique de base des affections hémorragiques du tractus génital grâce à l'influence modératrice qu'elle exerce sur l'activité ovarienne.

Action de l'insuline dans les hémorragies de la ménopause.

Les hémorragies de la ménopause constituent une entité clinique, qui mérite largement un chapitre spécial. Il réunit tous les troubles hémorragiques survenant au décours de la vie génitale, alors que la fonction ovarienne est encore en activité. Il est bien entendu, que les hémorragies survenant après la ménopause, c'est-à-dire après l'arrêt de la fonction

ovarienne, sont exclues d'une façon absolue de notre étude.

L'impossible des hémorragies de la ménopause est due à ce qu'elles surviennent à un âge où elles peuvent représenter l'expression clinique d'affections diverses et de signification différente dont chacune comporte une thérapeutique appropriée.

Les hémorragies survenant à la ménopause peuvent constituer, en effet, la traduction, soit 1^o de troubles fonctionnels aggravés ou déclenchés par le bouleversement hormonal de la ménopause, soit 2^o de défaillances viscérales multiples : cœur, foie, reins, etc., soit, 3^o de lésions gynécologiques organiques qui peuvent être bénignes (polype, fibrome, kyste, etc) mais qui peuvent être aussi des lésions néoplasiques pour lesquelles la ménopause constitue l'âge de prédilection.

Le problème des hémorragies de la ménopause est littéralement dominé par cette redoutable éventualité et par la nécessité d'une thérapeutique à laquelle ne puissent échapper les lésions cancéreuses. Dans ces conditions, on conçoit que la thérapeutique se soit primitivement orientée d'une façon presque systématique vers les méthodes d'exérèse. C'est pour éviter que cette tendance ne devînt trop exclusive, que l'on s'est attaché à préciser un diagnostic étiologique qui permît de réduire les indications chirurgicales au seul cas justifié.

Pour préciser ce diagnostic étiologique, véritable clé de la thérapeutique, on sait toute l'importance des données cliniques, qui, moins qu'ailleurs, perdent ici leur droit. Néanmoins, elles peuvent être difficiles à interpréter dans certains cas ou insuffisantes dans l'autre et il a paru utile de les compléter dans bien des circonstances. On doit alors s'adresser aux manœuvres intra-utérines : curettage, et hystérographie. Quelle que soit la valeur de celles-ci, elles ne laissent pas d'être difficiles à réaliser et parfois dangereuses. Elles réalisent, en effet, de petites interventions d'un encombrement un peu excessif dans certains cas, et que l'on est en droit de chercher à réduire au minimum.

Dans ces conditions, nous pensons que l'on peut s'adresser

à l'insuline, qui constitue une épreuve thérapeutique médicale, susceptible d'apporter une aide précieuse à la discrimination étiologique, et d'une simplicité d'action qui la distingue des manœuvres intra-utérines.

Nous nous proposons donc de montrer ce qu'on peut attendre de l'insuline dans chacune des différentes catégories de métrorragies de la ménopause.

Mais il nous faut auparavant attirer l'attention sur l'importance thérapeutique proprement dite de l'insuline.

Contrairement aux moyens d'investigation étiologique fournis par les manœuvres intra-utérines, le moyen d'investigation que fournit l'insuline constitue en même temps une thérapeutique efficace et surtout une thérapeutique causale des métrorragies fonctionnelles. Nous aurons à montrer que c'est une thérapeutique simple, rapide et d'une grande constance, que l'on a le devoir d'employer avant de songer à recourir à la castration radiothérapique.

Voici le résumé des observations concernant les métrorragies de la ménopause (obs. 16, 17, 18, 19, 20, 31, 42, 43) :

OBS. 16 : Ménorragies entrecoupées d'aménorrhée chez une femme de 48 ans. Examen négatif.

Diminution d'abondance et de durée des ménorragies par 3 injections de 15 unités d'insuline pré-menstruelles.

OBS. 17 : Ménorragies dues à un petit fibrome antérieur ; diminution considérable d'abondance et de durée des règles grâce à 2 injections de 20 unités d'insuline au début des règles.

Arrêt des règles le 3^e mois.

OBS. 18 : Ménorragies chez une multipare, de 39 ans, sans lésions décelables.

Arrêt des hémorragies (durant depuis 13 jours) après une injection d'insuline.

Règles rendues normales par insuline bi-hebdomadaire (20 unités).

OBS. 19 : Ménorragies (14 jours) chez une femme de 52 ans, sans lésions décelables.

Traitement : insuline bi-hebdomadaire, de 20 unités (2 mois). Deux périodes menstruelles normales, puis arrêt des règles.

OBS. 20 : Ménorragies chez une femme de 46 ans.

Gros utérus, pas de fibrome décelable.

Même traitement, même résultat.

OBS. 31 : Règles irrégulières, abondantes et douloureuses chez une femme de 40 ans, ramenées à un rythme normal, abondance moyenne, non douloureuses, par l'insuline bi-hebdomadaire.

OBS. 42 : Femme de 46 ans.

Ménorragies dues à un polype dégénéré.

Aucune action de l'insuline.

OBS. 43 : Femme de 48 ans.

Ménorragies avec utérus fibromateux et salpingite ancienne.

Diminution des hémorragies par 3 injections de 20 unités d'insuline les trois premiers jours des règles.

Nous n'apportons qu'un nombre relativement restreint d'observations ; aussi nous proposons-nous d'étudier ultérieurement à ce travail l'action de l'insuline sur le plus grand nombre possible de troubles hémorragiques du retour d'âge.

Si l'on se rapporte aux récentes discussions dont furent l'objet les métrorragies de la ménopause à la Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris (mai 1933, novembre 1933, janvier 1934), on s'aperçoit qu'il est possible d'envisager, du point de vue étiologique, les métrorragies de la ménopause en quatre groupes :

- 1^o Métrorragies d'origine médicale ;
- 2^o Métrorragies d'origine néoplasique ;
- 3^o Métrorragies dues à des tumeurs bénignes ;
- 4^o Métrorragies fonctionnelles.

Quel est le rôle de l'insuline dans ces différentes conditions ?

1° L'origine médicale des métrorragies de la ménopause doit être éliminée par un examen général des malades et aucune étiologie gynécologique ne peut être discutée, ni aucun traitement institué avant que ne soit éliminé un de ces facteurs médicaux sur lesquels a si justement insisté M. SIREDEY.

Il est bien certain que dans les métrorragies dues à hypertension, cirrhose, etc., c'est à cette cause qu'il convient de s'adresser avant tout.

Toutefois, une fois cette cause reconnue et traitée, il faut savoir ne pas méconnaître la possibilité d'un facteur ovarien associé, contre lequel l'insuline pourra être instituée.

2° L'origine néoplasique doit toujours être suspectée en présence d'hémorragies de la ménopause ; mais dans bien des cas il existe des présomptions cliniques évidentes et le problème consiste surtout à ne s'adresser jamais à des thérapeutiques « systématiques et aveugles » (nous empruntons ces termes au rapport de M. MOULONGUET, *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, janvier 1934).

L'insuline constitue une thérapeutique sans danger puisqu'elle ne possède aucune action possible sur les hémorragies néoplasiques.

En l'absence de signes cliniques évidents (pertes continues, hydrorrhée, etc.) l'échec d'un traitement par l'insuline, constituera une indication utile à chercher par tous les moyens la cause néoplasique possible pour instituer un traitement approprié. A cet égard, l'observation 42 est instructive : l'insuline fut sans aucune action sur des *ménorragies* dues à un polype, qu'un examen histologique montra néoplasique.

3° Les hémorragies de la ménopause peuvent être dues à des tumeurs bénignes, non seulement fibromes, mais aussi kystes de l'ovaire, salpingites, etc.

Dans de pareilles éventualités le problème qui se pose est celui de l'indication thérapeutique.

Dans un premier groupe de cas, l'existence de certains

symptômes : taille de la tumeur, signes de compression, caractères de malignité probable, anémie grave, signes infectieux, etc., imposent l'acte chirurgical, et débordent largement la question des seules métrorragies.

Aux métrorragies accompagnées d'anémie grave et de fièvre, il ne peut être question d'opposer un traitement par l'insuline, pas plus qu'il n'est question de traitement radiothérapique.

Restent les nombreux cas où il n'existe aucune indication formelle à l'acte opératoire et où tout se résume à des hémorragies plus ou moins abondantes et prolongées, et à l'existence d'une lésion d'apparence peu importante : fibrome, kyste, salpingite ancienne.

Si on regarde les choses de près, on s'aperçoit que le problème se résonde à cette question : quel est, en pareil cas, la part du facteur lésionnel et celle du facteur fonctionnel ?

Si on peut faire la preuve que la lésion ne joue qu'un rôle secondaire et qu'en réalité le rôle principal est joué par le trouble du fonctionnement ovarien, il devient évident que c'est contre celui-ci seul, qu'il convient de diriger la thérapeutique. Or, il n'existe en dehors de l'insuline, aucune thérapeutique susceptible d'opérer cette discrimination et tout en même temps de faire cesser les hémorragies.

La radiothérapie est une thérapeutique brutale qui ne permet pas cette discrimination fonctionnelle et lésionnelle. D'ailleurs, les cas rebelles à l'insuline par prédominance de l'élément lésionnel : fibromes sous-muqueux saignant pour leurs propres comptes, tumeurs ovariennes suspectes, salpingites hémorragiques, etc... constituent des cas peu favorables à la radiothérapie et qu'il y a avantage à confier au chirurgien.

Par contre (obs. 17 et 43), il est possible, par des injections d'insuline, de faire diminuer considérablement les hémorragies malgré la prédominance d'un utérus fibromateux.

Dans de tels cas, l'insuline permet de faire la preuve de

la prédominance de l'élément fonctionnel, c'est-à-dire de l'inutilité d'un acte chirurgical dirigé contre la lésion.

4° Nous abordons, enfin, le groupe des métrorragies fonctionnelles. Il est bien entendu, que l'on n'a le droit de parler de métrorragies fonctionnelles qu'après avoir éliminé avec certitude une cause lésionnelle d'indication opératoire, élimination dans laquelle l'insuline joue le rôle que nous avons vu.

Nous n'insisterons donc plus que sur l'importance thérapeutique de l'insuline. Il n'existe, en dehors de cette substance, aucune thérapeutique médicale spécifique des métrorragies de la ménopause.

Il est vrai qu'elles sont parfois heureusement influencées par des moyens simples comme le repos, ou par certains médicaments : hémostatique, hamamélis, émétine, etc., mais ces médicaments sont inconstants dans leurs effets, il est parfois nécessaire d'épuiser une longue gamme thérapeutique avant de trouver le médicament propre à chaque malade, et, en tout cas, ils ne sauraient prétendre à être plus que des médicaments symptomatiques.

Aussi, en présence de métrorragies dont la signification est reconnue comme essentiellement bénigne et malgré l'espoir d'un arrêt définitif de l'activité ovarienne dans une date rapprochée, ces métrorragies bénignes et transitoires obligent, par leur répétition, leur abondance et leur durée à leur opposer une thérapeutique rapide et active. La radiothérapie permet évidemment avec certitude de débarrasser les malades de métrorragies souvent alarmantes, toujours gênantes. Mais, c'est non seulement une thérapeutique compliquée, et coûteuse, mais surtout une thérapeutique souvent disproportionnée, et entraînant un arrêt définitif et brusqué de la fonction ovarienne qui n'est pas sans inconvénients.

Nous pensons qu'avant de soumettre les malades à la radiothérapie, on a le devoir d'instituer un traitement par l'insuline qui nous a assuré un succès constant dans tous les cas où nous l'avons employé.

Il suffit, en général, d'une injection de 15 ou 20 unités le

premier jour des règles pour amener une diminution considérable de l'hémorragie. Le deuxième jour, on pratique une seconde injection et selon les résultats, on fait, si nécessaire, une troisième injection le lendemain.

Si les résultats n'étaient pas entièrement satisfaisants, on pourrait soumettre les malades à un traitement intermenstruel. Nous n'avons pas l'impression qu'il fût nécessaire systématiquement. D'après les dernières constatations que nous avons pu faire, nos préférences s'adressent aux injections prémenstruelles qui nous ont paru les plus actives.

Certaines de nos malades ont été suivies plusieurs mois après l'arrêt du traitement qui avait duré deux ou trois mois. Les résultats persistaient. Chez deux de nos malades nous avons enregistré un arrêt définitif des règles trois mois après cessation du traitement.

Nous manquons du recul nécessaire pour juger quel est le délai à la fin duquel il convient de recommencer le traitement.

En résumé, l'insuline nous paraît constituer une thérapeutique d'une simplicité de moyens remarquable et d'une spécificité d'action qui lui assure une place de premier plan dans le traitement des hémorragies fonctionnelles de la ménopause.

Il nous paraît inutile de rappeler qu'il ne s'agit là que d'une thérapeutique de spécialiste, demandant à être employée judicieusement, et en accord avec les règles les plus strictes de l'examen gynécologique. Ces résultats ne sauraient à aucun titre dispenser de certains moyens d'investigation dans les cas où ils s'avéreraient nécessaires.

Action de l'insuline sur les phénomènes douloureux.

Nous étudierons successivement :

- 1° L'action de l'insuline sur les crises inter-menstruelles.
- 2° L'action de l'insuline sur la dysménorrhée.

Nous nous proposons d'insister particulièrement sur cette deuxième partie qui constitue la partie vraiment originale de ce travail, puisque nous sommes les premiers, à notre connaissance, à avoir signalé l'action thérapeutique de l'insuline sur certaines dysménorrhées.

A côté de résultats thérapeutiques particulièrement brillants, obtenus sur des dysménorrhées, nous avons voulu faire place à des résultats absolument négatifs, enregistrés dans des crises inter-menstruelles. En effet, ces échecs nous paraissent intéressants à signaler à plus d'un point de vue et fort instructifs pour l'explication de certains phénomènes douloureux.

Action de l'insuline dans les crises intermenstruelles.

Dans les traités classiques on trouve décrit, sous le nom de « Crises d'ovulation » une crise douloureuse inter-menstruelle accompagnée parfois d'un petit écoulement sanguin, et liée à la rupture folliculaire.

Nous avons observé une crise pareille (obs. 33) et c'est à une crise de ce type seulement que nous croyons devoir réserver le nom de « crise d'ovulation ». Sous celui de crise intermenstruelle nous désignons une série de faits plus fréquents et

surtoüt d'interprétation plus complexe : beaucoup de femmes accusent une période douloureuse régulièrement localisée chaque mois à l'intermenstruum (obs. 32 et 35) ; chez d'autres c'est une recrudescence pareillement périodique de douleurs peu accusées le reste du temps (obs. 33, 36 et 37).

La plupart de ces malades étaient porteuses de salpingite et plus particulièrement de salpingite kystique. La périodicité des phénomènes douloureux est-elle en rapport avec l'activité folliculaire, ou s'agit-il de phénomènes congestifs d'ordre sympathique ? Ce sont là autant de questions que nous nous sommes posées sans les résoudre.

Si nous insistons sur la description de ces crises intermenstruelles qui nous paraissent déborder largement le cadre de la crise d'ovulation physiologique, c'est que, dans l'un comme dans l'autre cas, nous n'avons obtenu aucun résultat par l'emploi de l'insuline. Chez certaines malades (obs. 36 et 37), la dysménorrhée était améliorée et l'écoulement hémorragique diminué ce qui indiquait que l'insuline avait une action sur l'ovaire, bien que la crise intermenstruelle ne fut en rien modifiée.

Que de tels phénomènes, qui semblent pourtant liés au rythme ovarien d'une façon assez étroite, ne soient pas influencés par l'insuline, nous paraît devoir retenir l'attention. Il s'agit là d'une constatation qui peut orienter d'une manière différente l'explication qu'il convient de donner aux crises intermenstruelles.

Action de l'insuline dans les dysménorrhées.

C'est presque fortuitement, que nous avons été amenée à constater l'action remarquable de l'insuline sur certaines dysménorrhées : chez des malades que nous traitions à l'insuline pour leurs métrorragies, la disparition complète d'une dysménorrhée remontant à la puberté, a en quelque sorte forcé notre attention.

Nous avons alors employé systématiquement cette théra-

peutique sans tenir compte de l'hémorragie menstruelle en ne visant qu'à faire disparaître l'élément douloureux.

Sur 16 malades ainsi traitées (obs. 14, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37 et 40) nous avons obtenu des résultats variables qui peuvent se résumer par :

10 succès complets.

2 résultats partiels.

4 échecs.

Voici l'ensemble des constatations que nous avons pu faire sur les malades soumises à notre thérapeutique et les conclusions que l'on peut en tirer.

Nous avons observé tout d'abord une série de troubles qui témoignaient de l'existence de troubles de la fonction ovarienne.

1° *La fréquence des troubles du rythme menstruel* chez la plupart de nos malades guéries par l'insuline attestait un trouble du fonctionnement ovarien dans de nombreux cas :

OBS. 23 : (Une des plus significatives), on relève des irrégularités menstruelles, des périodes d'aménorrhée.

OBS. 25 : La malade avait été soupçonnée de grossesse extra-utérine en raison de retard de règles avec métrorragies.

OBS. 30 : Les règles sautaient fréquemment 1 mois ou 2. etc.

Nous pourrions multiplier ces exemples d'irrégularités menstruelles chez la plupart de nos malades.

2° *Type menstruel observé chez les malades.*

A côté de la fréquence des troubles du rythme chez nos malades, un second symptôme venait attester l'existence de troubles ovariens chez elles : c'était la quasi-majorité chez les malades favorablement influencées par l'insuline, de règles anormalement prolongées et abondantes.

Par contre les dysménorrhées qui s'accompagnaient d'insuffisances menstruelles n'étaient pas influencées par l'insuline, (obs. 35 et 40). Rappelons à ce sujet l'insuccès enregistré dans le traitement des aménorrhées.

Ainsi toutes nos malades (sauf une) présentaient une hyperménorrhée marquée.

Chez quelques-unes (obs. 23 par exemple), il s'agissait de règles franchement pathologiques, durant plus de 8 jours, et d'une abondance extrême.

Chez d'autres il s'agissait d'une hyperménorrhée moins accusée, mais toujours marquée : règles de 7 jours, 5 jours au minimum, et abondantes. Chez d'autres enfin (obs. 25), il existait des métrorragies entre les règles. Toutes ces malades présentaient des règles très abondantes, avec caillots. Nous avons relevé les mêmes constatations dans les publications de M. Cotte. Dans un article récent (Cotte et Pallot, *Presse médicale*, 7 février 1934. Qu'est-ce que l'ovarite sclérokystique ?) les auteurs écrivent, à propos de la thérapeutique à appliquer aux phénomènes douloureux : « dans les formes qui s'accompagnent de *polyménorrhée*, nous avons toujours obtenu avec l'insulinothérapie d'excellents résultats ».

Une seule des dysménorrhées guéries à l'insuline (obs. 26) avait des règles peu abondantes ; ce ne fut d'ailleurs qu'une guérison partielle, complétée par un traitement par l'extrait thyroïdien.

Il convient d'ajouter que l'insuline dans tous ces cas avait eu raison de l'hyperménorrhée aussi bien que de la dysménorrhée.

D'autre part nous avons noté au cours de nos observations l'amélioration fonctionnelle manifeste accusée par de nombreuses malades hémorragiques traitées par l'insuline. Il ne s'agissait pas de dysménorrhées proprement dites, aussi ne les avons-nous pas mentionnées à ce chapitre, mais il convient néanmoins d'en tenir compte.

3° Type de la dysménorrhée en cause.

Nous nous sommes demandé si les dysménorrhées guéries par l'insuline répondaient toutes au même type clinique.

Nous nous sommes aperçu que dans beaucoup de cas (obs. 23, 24, etc.), il s'agissait d'une crise ainsi caractérisée : grande crise douloureuse abdominale mais plus encore géné-

rale, avec douleurs diffuses, hypogastriques, épigastriques, lombaires, etc. Cette crise s'accompagne de tendances à la syncope, de vomissements, de céphalée, parfois de fièvre. Elle apparaît parfois avant les règles, mais souvent aussi en même temps ou après que l'écoulement sanguin est survenu (crise du 2^e jour, chez certaines). En tout cas l'apparition de l'hémorragie ne la calme pas. Cette crise durait 1 jour, voire 2 jours chez certaines de nos malades, et son intensité ainsi que sa durée les obligeaient à garder le lit un jour ou deux. Cette dysménorrhée est généralement suivie d'une impression d'abattement et de fatigue persistant quelques jours.

Telle était, plus ou moins intense, la nature de la crise dysménorrhéique que nous avons pu observer et guérir par l'insuline.

Il est évident que ce type de dysménorrhée répond à la dysménorrhée ovarienne des anciens auteurs. Il semble bien, en effet, être en rapport avec un trouble du fonctionnement ovarien et qu'on l'observe chez des jeunes filles mal réglées, aux règles trop abondantes (ou trop pauvres). Plusieurs des malades répondant à cette description ont remarquablement réagi à l'insuline. Dans l'observation 23 par exemple, une dysménorrhée très violente, qui forçait la malade à rester au lit 1 jour ou 2, a cédé *complètement* après 3 injections de 20 unités d'insuline pré-menstruelles. Cette malade, comme d'autres d'ailleurs, avait été traitée sans aucun résultat par les antispasmodiques, et surtout par des extraits ovariens divers.

Pourtant nous avons observé d'autres types de dysménorrhée influencés par l'insuline : une de nos malades (obs. 31) présentait une dysménorrhée d'apparition récente, liée sans doute à une ménopause précoce (métrorragies).

D'autres (obs. 25, 29) se plaignaient moins de douleurs véritables, que d'un « état » désagréable, nauséux souvent, d'un endolorissement abdominal, etc...

Tous les gynécologues connaissent ces descriptions complaisamment détaillées par les malades de troubles survenant pendant ou avant les règles, et dont l'origine ovarienne ne peut être mise en doute.

Par contre, nous n'avons jamais enregistré parmi nos malades un autre type de dysménorrhée d'aspect un peu différent : coliques rythmées, apparaissant avant les règles, cédant avec l'apparition de l'écoulement menstruel, et qu'il semble plus logique de rattacher à un facteur spasmodique. Nous n'ignorons pas à quel point toute distinction précise en ces matières est illusoire et mal fondée et combien il est présomptueux d'éliminer un facteur endocrinien au nom de constatations cliniques ou thérapeutiques (ces dysménorrhées réagissent souvent fort bien à la belladone et autres antispasmodiques).

Il peut s'agir d'ailleurs dans certaines dysménorrhées de troubles complexes, et nous croyons utile dans certains cas de savoir ajouter à un traitement de fond tel que l'insuline une thérapeutique antispasmodique, anaphylactique ou endocrinienne.

Conclusions. — Ainsi l'aspect clinique des dysménorrhées guéries par l'insuline venait apporter une nouvelle constatation au faisceau de preuves déjà réunies : c'est chez les dysménorrhées dont l'origine ovarienne est attestée par l'allure même des accidents douloureux, que l'insuline trouve son meilleur champ d'action.

De cette série de constatations, nous sommes à même de dégager une première série de conclusions, sur les caractères des dysménorrhées accessibles à l'insuline.

Sont susceptibles d'être guérie par l'insuline :

1° Les dysménorrhées survenant en dehors de tout autre trouble gynécologique, telles qu'on les rencontre chez les eunes filles par exemple.

2° Les dysménorrhées dont l'origine ovarienne est attestée :
par des irrégularités du rythme ovarien ;
par des troubles de l'écoulement menstruel, troubles consistant dans la majorité des cas, en *hyperménorrhée*.

3° Les dysménorrhées affectant le plus souvent le type d'une crise douloureuse, débordant le cadre de la simple colique utérine, et s'accompagnant de troubles généraux : vomissements, syncopes, céphalée, douleurs diverses.

Conduite du traitement dans les dysménorrhées.

Quant aux doses d'insuline à employer et à la conduite du traitement, nous répétons ce que nous avons déjà dit pour les troubles hémorragiques de la menstruation : nous n'avons pu dégager aucune règle précise, puisque nous avons obtenu des résultats identiques dans des conditions différentes.

Nos préférences vont à un traitement prolongé pendant tout l'intermenstruum aux doses minima de 15 ou 20 unités, 2 ou 3 fois par semaine.

Nous n'avons pas eu l'impression qu'il était possible d'obtenir de meilleurs résultats en forçant ces doses ; en effet, dans les cas où l'insuline ne donna pas de résultats le 1^{er} mois, les résultats ne furent pas meilleurs lorsque le 2^e mois, on augmenta les doses.

Quant à la persistance du traitement, on a pu voir que certaines de nos malades ont été suivies jusqu'à un an après l'arrêt de la thérapeutique, et que les résultats persistaient.

A ces conclusions nous ajouterons une série de constatations tirées principalement des réflexions que nous avons pu faire sur nos observations.

1° Poussée mammaire et Insuline.

L'insuline n'a exercé chez nos malades aucune action sur la poussée mammaire.

Chez l'une d'elles (obs. 28) malgré la guérison persistante de la dysménorrhée, apparaît de temps en temps une poussée mammaire fort douloureuse.

Il serait intéressant de rechercher l'action de la folliculine sur ces poussées mammaires suivant les indications de Cotte. Peut-être s'agit-il d'un trouble d'hypofolliculinémie sur lequel l'insuline serait sans action.

2° *Dysménorrhée et lésions salpingées.*

Les dysménorrhées constatées chez les malades atteintes de lésions salpingées réalisent des ensembles cliniques complexes sur lesquels tout projet thérapeutique préconçu est impossible.

En présence de malades souffrant de troubles menstruels lorsque ceux-ci s'accompagnent de lésions utéro-annexielles, il est difficile de démêler la part qu'il faut faire aux troubles purement fonctionnels. Parfois l'existence d'une dysménorrhée antérieure aux lésions infectieuses autorise quelque espoir sur le succès d'un traitement visant à restaurer le fonctionnement ovarien.

C'est ainsi que dans l'observation 36, nous avons assisté à une véritable dissociation des troubles fonctionnels guéris par l'insuline et des troubles infectieux. Ceux-ci persistaient sous forme de crises intermenstruelles et d'écoulement post-menstruel, malgré la guérison de la dysménorrhée et la diminution des ménorragies.

Une autre malade (obs. 14) accusait une disparition des douleurs lombaires avec persistance des douleurs inguinales. Mais dans d'autres cas (obs. 32 par exemple) l'existence de lésions anatomiques ne nous a permis d'obtenir aucun résultat sur les troubles douloureux.

Il est facile à comprendre comment des troubles purement fonctionnels peuvent devenir résistants à tout traitement lorsqu'il s'y ajoute des lésions anatomiques qui ont profondément perturbé les réactions douloureuses de ces malades.

Pourtant nous répéterons à ce propos ce que nous avons déjà dit au sujet des métrorragies : s'il est vrai que l'insuline constitue un feinateur de l'activité ovarienne, il est peut-être utile d'y soumettre des malades atteintes de lésions infectieuses de l'appareil génital, dans l'espoir de leur épargner l'aggravation due à une activité ovarienne trop intense.

3° *L'insuline, traitement d'épreuve.*

L'insuline est une acquisition importante en ce qui concerne la discrimination des troubles gynécologiques du point de vue chirurgical.

Devant certaines dysménorrhées mal caractérisées, elle permet de faire la part du facteur endocrinien, le seul sur lequel elle est capable d'agir. Lorsque chez une malade, comparable à celle de l'observation 34, des règles abondantes et douloureuses ne cèdent pas à l'insuline, on est en droit de penser que des troubles mécaniques (déchirure périnéale, congestion utérine et para-utérine) jouent un rôle important dans la genèse des troubles.

Chez une autre de nos malades (obs. 35) l'échec de l'insuline, succédait à l'échec de tous les médicaments endocriniens, dans une dysménorrhée très intense. Dans un cas de ce genre, on est en droit de conseiller formellement une intervention chirurgicale, seule capable de venir à bout de telles dysménorrhées.

En résumé, nous voyons que l'on a le devoir d'instituer un traitement d'essai à l'insuline dans toutes les dysménorrhées rebelles surtout lorsqu'elles répondent au type clinique que nous avons essayé de décrire.

En présence de dysménorrhées graves, pour lesquelles il y a lieu d'envisager l'éventualité d'un traitement chirurgical (opération de Cotte), il convient auparavant de mettre en œuvre les traitements médicaux spécifiques que nous avons actuellement en notre possession. Nous pensons que l'insuline, thérapeutique spécifiquement ovarienne, peut être classée au premier rang de ces traitements et mérite d'être employée systématiquement avant de poser toute indication chirurgicale.

Indications générales sur la conduite du traitement par l'insuline en gynécologie.

Nous avons montré, chemin faisant, la manière dont nous jugions préférable de conduire le traitement dans les différents cas où il trouvait son indication.

Aucun critère précis ne pouvait nous guider, puisqu'aucune explication certaine ne peut être proposée de l'action de l'insuline sur la fonction ovarienne.

Nous avons déjà noté la discordance qui existe entre la constance et la netteté des résultats cliniques, comparés à l'imprécision et l'inconstance des résultats expérimentaux.

D'autre part, ayant pratiqué dans des circonstances analogues des traitements différents quant aux doses, et surtout quant aux dates, nous avons été surpris d'obtenir des résultats cliniques analogues. C'est ainsi que dans le traitement des ménorragies habituelles, nous avons, de prime abord, institué un traitement bi- ou tri-hebdomadaire de 15 à 20 unités d'insuline à chaque injection, et en arrêtant le traitement au moment des règles.

Dans ces conditions, nous avons enregistré des succès fort encourageants.

Nous avons ensuite pratiqué les injections au début des règles (1^{er} et 2^e jour, parfois 3^e) et les résultats ont été aussi favorables, sinon plus. De plus, cette technique a l'avantage de réduire le nombre des injections et de suivre d'une façon plus étroite le résultat du traitement. C'est ainsi qu'il est parfois inutile de procéder à une 3^e injection lorsque le résultat a paru suffisant dès le 2^e jour.

Nous devons signaler, en outre, que certaines observations

que nous avons pu faire récemment et qui n'ont pu trouver place dans ce travail, nous laissent croire à l'efficacité possible des injections prémenstruelles, ou plus exactement, d'une seule injection prémenstruelle, à une époque qui correspondrait au maximum d'hyperfolliculinémie.

Dans le cas où les hémorragies surviennent en dehors des règles, on pratiquera les injections quotidiennement en suivant leurs résultats pour juger le moment où il convient de les arrêter. Nous devons insister, d'ailleurs, sur la rapidité d'action de l'insuline, lorsque son action thérapeutique doit s'exercer. A telle enseigne, que la 1^{re} ou la 2^e injection amène toujours une diminution notable des hémorragies et qu'il est rarement nécessaire de dépasser la 4^e. De même si l'insuline est inopérante, les résultats ne paraissent pas influencés par un traitement plus prolongé.

Dans la dysménorrhée, enfin, c'est au traitement intermenstruel que vont nos préférences car il est plus commode à réaliser et il importe de ne pas arriver trop tard dans le traitement d'une crise qui débute généralement avec les règles, ou même les précède.

Comme on le voit, l'insuline constitue donc, dans ces différents cas, un traitement particulièrement simple.

Les doses auxquelles nous nous sommes arrêtée, nous ont toujours paru suffisantes, et, au cours d'essais pratiqués avec des doses supérieures, dans des cas rebelles, nous n'avons pas obtenu un meilleur résultat.

Ces doses ont toujours été bien supportées, grâce aux précautions d'usage, faciles à observer : injections faites près des repas, ou accompagnées d'ingestion de sucre.

Chez la plupart de nos malades, il n'avait pas été pratiqué de glycémie. Les recherches que nous avons faites dans ce sens, nous avaient paru peu concluantes, et l'usage de l'insuline aux doses que nous prescrivons nous semble sans aucun inconvénient.

Néanmoins, il serait prudent de pratiquer une glycémie à jeun, chez les malades que l'on suspecterait d'hypoglycémie.

Il nous paraît intéressant de signaler que trois de nos

malades sont devenues enceintes peu de temps après des cures d'insuline. Dans ces cas, les cures avaient été particulièrement suivies et prolongées. Chez deux d'entre elles, elles avaient donné de remarquables résultats sur des dysménorrhées avec ménorragies.

Nous n'avons jamais observé d'aménorrhée à la suite de nos traitements.

Peut-être s'agit-il d'une éventualité possible, bien que nous ne l'ayons jamais rencontrée dans notre pratique personnelle et qu'elle n'ait été signalée qu'une seule fois (Levaï : Action dépressive de l'insuline sur les fonctions génitales, *Med. Klin.*, 28 février 1930), au cours des nombreuses cures entreprises par les différents auteurs.

(Deux de nos malades qui présentaient des métrorragies de la ménopause ont vu leurs règles s'arrêter quelques mois après le traitement, mais il s'agissait sans doute d'une coïncidence, ou en tout cas de la simple avance d'une échéance normale.)

Pour terminer, nous devons insister sur le fait que l'insuline ne saurait être considérée que comme un traitement de spécialiste. C'est une thérapeutique active, brillante dans bien des cas, et qui, pour ces raisons mêmes, ne doit être prescrite que par des médecins avertis et après un examen gynécologique approfondi.

Dans bien des cas, nous l'avons vu, elle apporte un appoint considérable à la discussion d'un diagnostic clinique et étiologique, mais elle ne saurait, à aucun titre, dispenser de l'examen clinique préalable, seul capable de dépister certains diagnostics.

Conclusions.

I. — L'insuline est capable d'agir favorablement sur de nombreux troubles fonctionnels de l'ovaire.

Des recherches expérimentales faites en France et à l'étranger n'ont pas permis d'aboutir à des conclusions précises en ce qui concerne l'influence de l'insuline sur l'évolution du cycle ovarien, mais elles ont montré d'une façon indiscutable que cette action existait.

D'autre part, une série d'observations et d'expériences ont montré qu'il y avait un rapport certain entre l'action de l'insuline et le taux de la folliculine en circulation dans l'organisme. Insuline et folliculine ne doivent être considérées ni comme hormones antagonistes, ni comme hormones similaires : mais comme deux substances entre lesquelles il semble devoir exister un équilibre nécessaire.

II. — L'insuline constitue la médication spécifique de ménorragies et métrorragies d'origine ovarienne.

1° Elle permet de ramener à la normale les règles anormalement prolongées et d'abondance exagérée.

2° C'est le traitement héroïque des métrorragies ovariennes. Thérapeutique rapide, constante et surtout thérapeutique causale des hémorragies accompagnées de troubles du rythme ovarien, que ceux-ci remontent à la puberté ou qu'ils soient d'apparition récente et liés à une lésion dysplasique de l'ovaire (kyste lutéinique ou folliculaire, par exemple).

III. — La constance et la spécificité de l'action de l'insuline sur les métrorragies d'origine ovarienne, permet de la considérer comme un traitement d'épreuve des métrorragies d'origine inconnue.

Lorsque l'insuline échoue, c'est que l'ovaire n'est pas en cause.

IV. — Dans les métrorragies de la ménopause, l'insuline constitue un appoint important pour le diagnostic étiologique, et pour la thérapeutique.

En effet, 1^o, elle ne peut exercer aucune action sur les lésions néoplasiques, dont le dépistage domine le problème des métrorragies de la ménopause, et, 2^o, elle permet dans les tumeurs bénignes de déterminer la part qui revient à l'élément fonctionnel et à l'élément lésionnel, c'est-à-dire de poser les indications opératoires de ces tumeurs.

D'autres part, elle constitue le seul traitement médical spécifique des hémorragies fonctionnelles de la ménopause, hémorragies de signification bénigne, et transitoires, mais alarmantes par leur répétition et leur abondance. -

V. — L'insuline n'exerce aucune action sur l'aménorrhée et l'oligoménorrhée.

VI. — L'insuline exerce souvent une action favorable sur la dysménorrhée.

Cette action s'exerce avec prédilection sur les dysménorrhées remontant à la puberté, s'accompagnant de troubles du rythme ovarien et consistant en crises douloureuses avec manifestations générales débordant le cadre de la simple colique utérine, c'est-à-dire sur les dysménorrhées d'origine ovarienne.

Dans la majorité des cas, c'est lorsque de telles dysménorrhées s'accompagnent d'hyperménorrhées, que l'insuline agit le mieux.

VII. — L'insuline n'exerce aucune action sur les crises intermenstruelles (y compris les crises d'ovulation classiques)

non plus que sur les poussées mammaires prémenstruelles ou menstruelles.

VIII. — La posologie de l'insuline, purement empirique, n'est réglée par aucun critère précis.

Des résultats semblables ayant été observés avec des doses différentes, nous nous sommes arrêtée aux doses moyennes qui nous ont toujours paru suffisantes et aux techniques les plus simples.

Dans la dysménorrhée : injections bi, ou tri-hebdomadaires de 15 à 20 unités.

Dans les ménorragies : injections de 20 unités les deux ou trois premiers jours des règles. On constate généralement un résultat manifeste immédiat, et l'on continue les injections suivant ce résultat.

Il peut paraître nécessaire d'adjoindre à ce traitement un traitement intermenstruel.

Dans les métrorragies, injections quotidiennes continuées suivant les résultats obtenus. Il est rarement nécessaire de faire plus de deux ou trois injections pour enregistrer une diminution notable des hémorragies.

IX. — La plupart des traitements ont été continués deux et trois mois. La persistance des résultats après arrêt du traitement a été confirmée dans tous les cas. Nous avons pu observer certaines de nos malades plus d'un an après arrêt du traitement et constater que les résultats s'étaient maintenus.

X. — Nous avons toujours pratiqué les injections d'insuline avec les précautions d'usage (près des repas, ingestion de sucre) et dans ces conditions, n'avons enregistré aucun incident.

XI. — En résumé, l'insuline constitue une thérapeutique spécifique des hémorragies et des dysménorrhées d'origine ovarienne. Mais il s'agit avant tout d'un traitement de spé-

cialiste reconnaissant les indications que peuvent seules fournir un examen gynécologique approfondi et demandant à être suivi, contrôlé et commenté dans ses résultats par l'examen clinique.

Vu : le Président de la thèse,
GOUGEROT.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Seuls les travaux importants et se rapportant directement à notre sujet, sont donnés avec le titre ; pour les autres il ne s'agit que d'un simple index bibliographique.

ABEL. — Influence de l'insuline sur l'activité ovarienne. *Archiv. f. gynec.*, 1931, p. 444-457.

AVEZADO. — Valeur de l'insuline dans les hémorragies utérines d'origine ovarienne. *Revista gyne. e obstetri.*, juillet 1932.

BLUTEMANN. — L'insuline dans les hémorragies génitales. *Zentbltt. f. gynec.*, 1928, n° 52.

CARNOT et CAROLI. — Guérison d'un diabète insulino-résistant par la folliculine. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 11 mai 1928.

CASTILLO et CALATRONI. — Action de l'insuline sur le cycle œstral de la rate blanche. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, p. 454.

CHAMPY, KRITSCH et LOMBART. — Modifications histologiques du pancréas après la castration. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, p. 260.

CONDAMIN et BRUNAT. — A propos du diagnostic et du traitement des hémorragies utérines. *Lyon médical*, 19 janvier 1930.

COTTE. — Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme, 2^e édition.

— Traitement des ménorragies d'origine ovarienne par l'insuline. *Presse médicale*, 1928, n° 12.

— A propos du traitement des métrorragies des jeunes filles. *La science médicale pratique*, 1928, n° 9.

— Guérison des métrorragies par l'insuline. *S. M. des Hôpit. de Lyon*, 13 déc. 1927.

— Thérapeutique des métrorragies dues à un trouble de la fonction ovarienne. *J. de Médecine de Paris*, 26 juillet 1926.

COTTE et PALLOT. — Suppression de l'ovulation par l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 8 juin 1928.

— Qu'est-ce que l'ovarite scléro-kystique ? *Presse médicale*, 1934, n° 11.

COURRIER. — Folliculine et Insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 24 nov. 1928.

ESTER et BURGE. — *American Jour. of Obst. and Gyn.*, juin 1928.

FABIANO. — Valeur de l'insuline dans les hémorragies d'origine ovarienne. *Revista Gyne. e obstetr.*, janvier 1933.

FELLNER. — Organes de la génération et insuline. *Mediz. Klinische*, 3 décembre 1926.

FOUSICA et TRINCAO. — Antagonisme pancréatico-ovarien. *C. R. Soc. Biol.*, 5 février 1929.

FORMIGUERA. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, p. 826.

FREY. — *Klinische Wochen.*, 1924, n° 14.

HOFFMANN BANG. — Valeur de l'insuline dans les désordres menstruels
aménorrhée, ménorragies et métrorragies. *Zentbltt. f. gynäk.*, 17 mai 1930.

KEHRER. — *Bio. und path. des Werbes.*

KUSTNER. — *Klinische Wochen*, 1922, n° 35.

KYLIN. — Sécrétion interne des gonades. *Klinische Wochen.*, 26 fév. 1926.

— Sécrétion interne des glandes génitales. *Zeitschr. f. der ges. exp. mediz.*, 21 juillet 1926.

LAFFONT et SCHEBAT. — Stérilisation par l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1929, p. 285.

LEVAL. — Action dépressive de l'insuline sur les fonctions génitales. *Med. klin.*, 28 février 1930.

LONGO. — Stérilisation par l'insuline. *Archivio di ostetrica*, 1932, p. 97.

MIGLIAVACCA. — Effets de l'insuline sur l'ovulation. *C. R. Soc. Biol.*, 1930, p. 1266.

RATHERY. — Folliculine, Insuline et Diabète. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 mai 1928.

RATHERY, KOURILSKY et LAURENT. — Effets de l'insuline et de la folliculine chez les chiennes ovariectomisées et dépancréatées. *C. R. Soc. Biol.*, 21 juillet 1928.

- RECORDIER. — Action de la folliculine sur la glycémie. *Thèse de Montpellier*, 1929-1930.
- SOLER (Julia). — Insuline dans les métrorragies ovariennes. *Ars médica*. Vienne, 1929.
- SILVERMANN et ILLITZA. — Insuline dans les métrorragies. *Romania med.*, 15 juillet 1929.
- VIGNES. — Physiologie gynécologique et Médecine des femmes, 1929.
- VOGT. — Sur les rapports entre l'insuline et l'ovaire et leurs déductions thérapeutiques pour le traitement des hémorragies génitales. *Zentbltt. f. gynäk.*, 1927, n° 13.
- Action stérilisante de l'insuline. *Mediz. Klinische*, 14 avril 1927.
 - Relation entre l'action de l'insuline et l'activité cyclique de l'ovaire. *Deutsche Med. Wochens.*, 27 avril 1928.
 - Stérilisation temporaire d'animaux par la nourriture insulinée. *Med. Klin.*, 26 juillet 1929.
-

815. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et C^{ie}, 15, rue Racine, Paris. — 6-34
